



*Ministero delle Attività Produttive*  
*Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività*  
*Ufficio Italiano Brevetti e Marchi*  
*Ufficio G2*

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per: **Invenzione Industriale**  
N. **MO2003 A 000018**



*Si dichiara che l'unica copia è conforme ai documenti originali  
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati  
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*

Roma, li **23 DIC. 2003**

per IL DIRIGENTE  
*Paola Giuliano*  
**D.ssa Paola Giuliano**

## MODULO A

N.G.

NOME COGNOME (1)		N. G.	
1) Denominazione	GAMBRO LUNDIA AB		
Residenza	LUND (SVEZIA)	codice	
2) Denominazione			
Residenza		codice	

cognome nome VILLANOVA Massimo ed Altri cod. fiscale  
denominazione studio di appartenenza c/o GAMBRO DASCO S.p.A.  
via Modenese n. 66 città MEDOLLA cap 41036 (prov) MO

via \_\_\_\_\_ n. \_\_\_\_\_ città \_\_\_\_\_ cap \_\_\_\_\_ (prov) \_\_\_\_\_

Apparecchiatura e metodo per il monitoraggio dell'accesso vascolare  
di un paziente sottoposto ad un trattamento extracorporeo di sangue.

SE ISTANZA: DATA  /  /  N° PROTOCOLLO 

1) CAVALCANTI Silvio	3) LODI Carlo Alberto
2) FAVA Massimo	4)

[illegible]

Doc. 1)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> PROV	n. pag.	160	riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) .....
Doc. 2)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> PROV	n. tav.	03	disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare .....
Doc. 3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> RIS			lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale .....
Doc. 4)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> RIS			designazione inventore .....
Doc. 5)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> RIS			documenti di priorità con traduzione in italiano .....
Doc. 6)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> RIS			autorizzazione o atto di cessione .....
Doc. 7)	<input checked="" type="checkbox"/>				nominativo completo del richiedente .....

8) attestati di versamento, totale lire Quattrocentosettantadue/56= 440 obbligatorio

COMPILATO IL 12/01/2003 FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE (I) per procura firma il Mandatario

CONTINUA SI/NO ☒ NO ling. Massimo VILLANOVA (Albo. Prof. 102/832B)

**DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO** SI

UFFICIO PROVINCIALE IND. COMM. ART. DI CAMERA DI COMMERCIO I.A.A. DI MODENA codice 36

VERBALE DI DEPOSITO      NUMERO DI DOMANDA      M02003A000018      Reg.A

L'anno millenovecento **DUEMILATRE** il giorno **VENTOTTO** del mese di **GENNAIO**

il(i) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata di n. 00 fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraportato.

**I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE**

## IL DEPOSITANTE



## L'UFFICIALE BOGANTE

MO2003A000018

~~28 GEN 2003~~

**DATA DI RILASCIO****Denominazione**

GAMBRO LUNDIA AB

**Residenza**

LUND (SVEZIA)

D. TITLE

Apparecchiatura e metodo per il monitoraggio dell'accesso vascolare di un paziente sottoposto ad un trattamento extracorporeo di sangue.

**Classe proposta (sez./cl./sc./n)**

(gruppo/sottogruppo)         /     

## L. RIASSUNTO

Apparecchiatura e metodo per il monitoraggio di un accesso vascolare (6) di un circuito extracorporeo di sangue (5;10), secondo i quali una unità di controllo e di calcolo (17) varia la portata di una pompa sangue (9) predisposta per la circolazione di sangue nel circuito extracorporeo. L'unità riceve i valori di pressione, nella linea di prelievo sangue (5) e nella linea di restituzione sangue (10), forniti da due sensori di pressione (8) e (12), in corrispondenza di una serie di valori diversi della portata del sangue. L'unità elabora i dati raccolti, mediante un modello matematico che descrive la variazione di pressione nell'accesso vascolare in funzione della portata, per determinare la portata di sangue nell'accesso vascolare. Il trovato consente di rilevare la presenza e l'ubicazione di stenosi nell'accesso vascolare di un paziente sottoposto ad un trattamento di dialisi (Fig. 1).

Ing. Massimo Villanova  
(All'Espresso 1992)

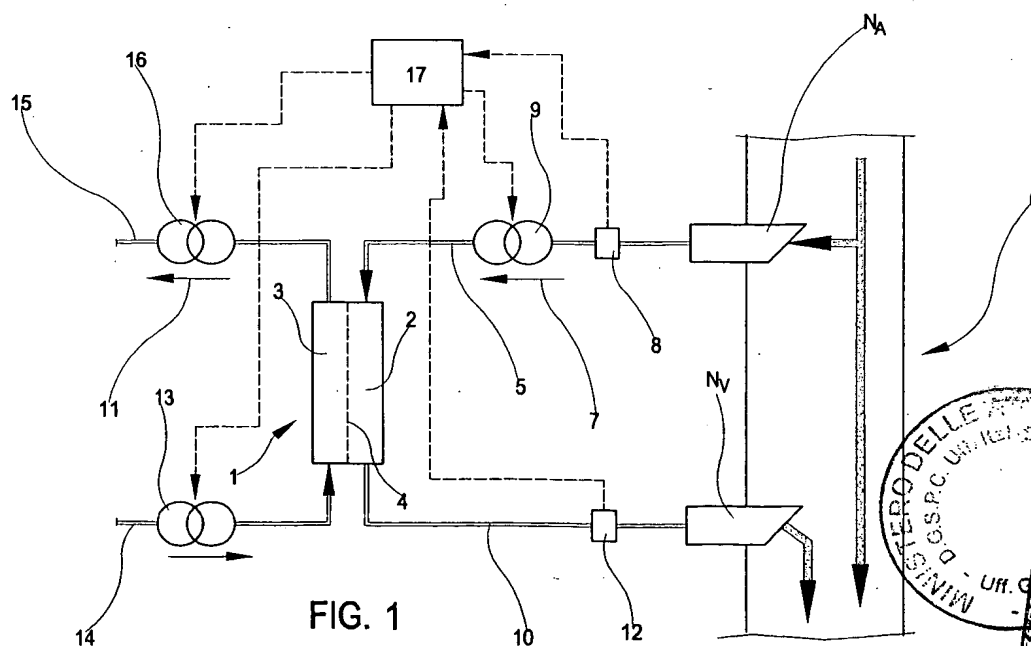
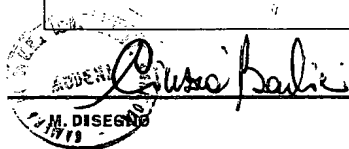
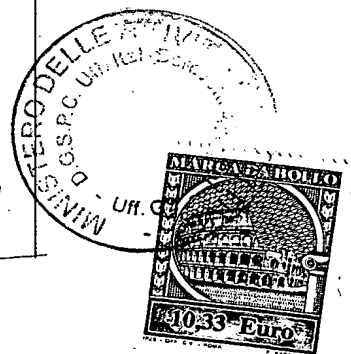


FIG. 1



## DESCRIZIONE

annessa a domanda di brevetto per INVENZIONE INDUSTRIALE dal titolo: **"Apparecchiatura e metodo per il monitoraggio dell'accesso vascolare di un paziente sottoposto ad un trattamento extracorporeo di sangue"**, a nome: **GAMBRO LUNDIA AB**, di nazionalità svedese, con sede in  
5 Magistratsvägen 16, 22643 Lund (Svezia).

Inventori designati: CAVALCANTI Silvio, FAVA Massimo e LODI Carlo Alberto.

I Mandatari: Ingg. Luca Sutto (Albo prot. N. 556 BM) e Massimo Villanova (Albo prot. N. 832 B), domiciliati presso Gambro Dasco S.p.A., Gambro Intellectual Property Department, Via Modenese, 66, 41036 Medolla (MO), Italia.

10 Depositata il **28 GEN. 2003** al N. **M02003A000018**

\*\*\*\*\*

## CAMPO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione si riferisce ad un sistema per il monitoraggio dell'accesso vascolare di un paziente sottoposto ad un trattamento extracorporeo di sangue.

15 In modo specifico, ma non esclusivo, il trovato può essere utilmente impiegato nell'ambito di un trattamento extracorporeo per curare l'insufficienza renale.

## BACKGROUND TECNICO

L'attuazione di un trattamento extracorporeo di sangue, quale ad esempio una terapia dialitica, richiede una circolazione di sangue in un circuito extracorporeo collegato al sistema cardio-vascolare del paziente  
20 per il tramite di un accesso vascolare. Il sangue, prelevato dal paziente e fatto scorrere attraverso il circuito extracorporeo, viene sottoposto ad un trattamento, in genere passando attraverso un'unità di trattamento (ad esempio un filtro dializzatore), per poi ritornare al paziente. L'accesso vascolare è la zona in corrispondenza della quale il sangue viene prelevato dal sistema cardio-vascolare del paziente e restituito al sistema stesso.

25 Uno degli accessi vascolari più utilizzati nella terapia dialitica è la cosiddetta fistola artero-venosa di



Cimino-Brescia. Sono peraltro noti vari altri tipi di accessi vascolari. Nella presente descrizione per semplicità si farà riferimento alla fistola artero-venosa come esempio di accesso vascolare, senza per questo escludere altri tipi di accessi vascolari dall'ambito di tutela rivendicato.

In un trattamento extracorporeo il sangue viene normalmente prelevato dall'accesso vascolare attraverso  
5 un ago arterioso collegato fluidicamente al circuito extracorporeo. Il sangue, dopo aver attraversato l'unità di trattamento, viene restituito all'accesso vascolare attraverso un ago venoso. In genere la circolazione del sangue nel circuito extracorporeo è affidata ad una pompa rotativa volumetrica, in genere di tipo peristaltico.

Uno dei problemi di un trattamento extracorporeo di sangue è il monitoraggio dell'efficienza dell'accesso  
10 vascolare.

Un parametro indicativo di tale efficienza è la portata di sangue che è in grado di fornire l'accesso vascolare. Tale portata di norma è maggiore della portata di sangue attraverso il circuito extracorporeo. Per esemplificare, in condizioni normali la portata di sangue che affluisce all'accesso vascolare è di circa  
15 800÷1200 ml/minuto, mentre la portata del sangue nel circuito extracorporeo varia fra 100 e 700 ml/minuto.

La portata dell'accesso vascolare può diminuire a causa di una patologia vascolare quale, ad esempio, una stenosi, vale a dire un restringimento della sezione di passaggio del sangue, oppure a causa di una diminuzione della gittata cardiaca. La presenza e l'ubicazione di una stenosi nell'accesso vascolare vanno individuate il prima possibile per evitare che la stenosi degeneri in trombosi (occlusione dei vasi  
20 sanguigni).

In un accesso vascolare con efficienza ridotta può insorgere l'indesiderato fenomeno della ricircolazione di flusso durante il trattamento. La ricircolazione consiste nella presenza di un flusso di sangue che procede in senso inverso a quello desiderato, in pratica dalla zona di restituzione del sangue trattato (ago venoso) alla zona di prelievo del sangue da trattare (ago arterioso). La ricircolazione di flusso comporta  
25 quindi il ritorno nel circuito extracorporeo di sangue già sottoposto al trattamento, con conseguente



diminuzione dell'efficienza del trattamento.

Sono stati proposti vari sistemi per il monitoraggio dell'accesso vascolare e, più in generale, del sistema cardiovascolare di un paziente sottoposto ad un trattamento extracorporeo di sangue.

EP 1 044 695 A2 mostra un metodo per determinare la portata di sangue in un accesso vascolare durante  
5 un trattamento di dialisi. Il metodo prevede di variare la portata della pompa sangue del circuito  
extracorporeo e di misurare le pressioni arteriosa e venosa nel circuito extracorporeo durante le suddette  
variazioni di portata. Tali operazioni sono effettuate in due condizioni diverse: prima con l'accesso  
vascolare aperto, in cui una parte del flusso sanguigno passa attraverso l'accesso vascolare fra l'ago di  
prelievo e l'ago di ritorno, e poi con l'accesso vascolare interrotto, in cui il flusso nell'accesso vascolare fra  
10 l'ago di prelievo e l'ago di ritorno è uguale a zero. Secondo il metodo di EP 1 044 695 A2 la portata di  
sangue nell'accesso vascolare, con l'accesso vascolare aperto, è valutata uguale alla portata della pompa  
sangue in corrispondenza della quale la differenza delle pressioni arteriose (o delle pressioni venose)  
nelle due diverse situazioni sarebbe uguale a zero.

Tuttavia questo metodo ha l'inconveniente rappresentato dalla necessità di intervenire meccanicamente  
15 sulla fistola per interromperne il flusso.

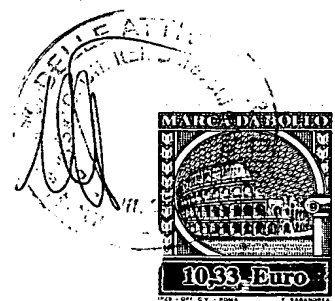
WO 00/18451 mostra un metodo per determinare il flusso in una fistola di un paziente utilizzando un  
circuito di sangue extracorporeo, come ad esempio un circuito di dialisi, in cui il sangue fluisce da un  
punto di prelievo in fistola ad un punto di ritorno in fistola. Il metodo prevede di variare la portata di  
sangue nel circuito extracorporeo e di rilevare un segnale correlabile alla portata di sangue in fistola a  
20 valle del punto di prelievo. La portata di sangue in fistola a monte del punto di prelievo è valutata uguale  
alla portata del sangue che si ha nel circuito extracorporeo quando la portata di sangue in fistola a valle  
del punto di prelievo, così come rilevabile attraverso il segnale suddetto, è uguale a zero. WO 00/18451  
mostra un esempio realizzativo in cui il segnale correlabile alla portata di sangue in fistola a valle del  
punto di prelievo è generato da un sensore ultrasonico che opera direttamente sull'accesso vascolare del  
25 paziente.



L'impiego di un sensore per misurare direttamente la portata del sangue nel tratto di fistola compreso fra l'ago di prelievo e l'ago di ritorno comporta una certa complicazione costruttiva ed un disagio per il paziente.

5 EP 1 020 199 A2 mostra un metodo per rilevare la presenza di una eventuale stenosi in un accesso vascolare durante un trattamento extracorporeo di sangue. Il metodo prevede l'impiego di almeno un sensore di pressione predisposto nel circuito extracorporeo lungo la linea arteriosa a monte della pompa sangue. La stenosi è deducibile dall'ampiezza dell'impulso di pressione misurato dal sensore di pressione. È possibile predisporre un sensore di pressione anche sulla linea arteriosa a valle della pompa sangue e prima di un dializzatore, e un altro sensore di pressione sulla linea venosa a valle del  
10 dializzatore. Il metodo prevede inoltre di rilevare la frequenza degli impulsi di pressione e di utilizzare tale frequenza come fattore di correzione del segnale di ampiezza. Il segnale di ampiezza dell'impulso di pressione può essere corretto mediante una funzione che dipende dalla portata della pompa sangue. Le informazioni deducibili dal metodo descritto in EP 1 020 199 A2 sono tuttavia limitate: in particolare il metodo fornisce soltanto un'indicazione generica sullo stato emodinamico della fistola, segnalando la  
15 presenza di una stenosi, ma esso non è in grado di procurare informazioni più dettagliate, quali ad esempio la portata di sangue che scorre nell'accesso vascolare o l'ubicazione della eventuale stenosi riscontrata.

US 5,830,365 mostra un metodo per determinare alcuni parametri emodinamici, fra i quali la portata di sangue in una fistola, durante un trattamento extracorporeo di sangue. Il metodo prevede di alterare  
20 almeno una caratteristica chimico-fisica del sangue nella linea venosa del circuito extracorporeo e di registrare il cambiamento che si verifica nella linea arteriosa in seguito a questa alterazione. L'alterazione può essere un cambiamento nella concentrazione di un indicatore, oppure un cambiamento nella temperatura o nella pressione. In un esempio preferito è previsto di utilizzare una macchina per dialisi dotata di un dializzatore che è attraversato da un liquido di dialisi contenente un indicatore e di registrare  
25 il cambiamento di concentrazione dell'indicatore nelle linee venosa ed arteriosa del circuito extracorporeo



collegate al dializzatore. Nella linea venosa la concentrazione dell'indicatore aumenta per effetto della retro-filtrazione attraverso il dializzatore. Nella linea arteriosa la concentrazione dell'indicatore aumenta per effetto della ricircolazione nella fistola. Il cambiamento di concentrazione nelle linee arteriosa e venosa è rilevato mediante sensori ad ultrasuoni. L'alterazione (in questo caso il cambiamento della  
5 concentrazione) è effettuata in due fasi: prima quando il sangue fluisce nel verso normale attraverso il circuito extracorporeo, poi quando il sangue fluisce nel verso opposto. Il metodo prevede l'impiego di un dispositivo per invertire il verso del flusso sanguigno nel circuito extracorporeo. Secondo il metodo di US 5,830,365 il cambiamento di concentrazioni misurato nella prima fase consente di calcolare la ricircolazione a flusso normale, mentre il cambiamento di concentrazioni misurato nella seconda fase  
10 consente di calcolare la ricircolazione a flusso invertito. I due valori calcolati di ricircolazione consentono quindi di calcolare vari parametri emodinamici fra cui la portata di sangue nella fistola.

Tuttavia l'alterazione delle proprietà chimico-fisiche del sangue e l'inversione del flusso nel corso del trattamento extracorporeo comportano vari inconvenienti: una complicazione costruttiva, un ritardo nel compiere il trattamento, un intervento sul sangue invasivo e straordinario rispetto al normale trattamento.  
15 WO 02/04044 mostra un metodo per individuare problemi nel flusso arterioso durante un trattamento extracorporeo di sangue in cui il sangue è trasferito, per opera di una pompa rotativa volumetrica, dall'accesso vascolare di un paziente ad un dispositivo di trattamento sangue attraverso una linea arteriosa di un circuito extracorporeo di sangue; il sangue trattato è poi rinviato dal dispositivo di trattamento all'accesso vascolare attraverso una linea venosa del circuito extracorporeo. Il metodo  
20 consiste nel misurare l'ampiezza delle variazioni periodiche della pressione nella linea venosa indotte dalla rotazione della pompa sangue, nel confrontarle con un valore di soglia e nel generare un segnale di controllo se il valore di soglia è superato. WO 02/04044 descrive inoltre un altro metodo secondo il quale, durante un trattamento di dialisi, è misurata l'ampiezza delle variazioni periodiche della pressione nel fluido di dialisi (anziché nella linea venosa); tale ampiezza è poi confrontata con un valore di soglia e se il  
25 valore di soglia è superato viene generato un segnale di controllo.



A handwritten signature is located at the bottom right of the page.



I metodi descritti in WO 02/04044 non sono tuttavia in grado di fornire informazioni relative alla portata di sangue che scorre nell'accesso vascolare.

La tecnica nota comprende la pubblicazione scientifica dal titolo "On-line dynamic measurement of fistula pressure during haemodialysis for detection of access stenosis and bad needle placement", Abstract della  
5 24ª Conferenza EDTNA-ERCA, Praga, 5-8 Luglio 1997, pagina 23, autori Polaschegg, Techert e Wizemann. Secondo tale pubblicazione è possibile calcolare la pressione di un accesso vascolare mediante la misura della pressione in un circuito di sangue extracorporeo collegato all'accesso vascolare allo scopo di rilevare eventuali stenosi nell'accesso medesimo.

La pubblicazione scientifica dal titolo "Dynamic pressure measurement for detection of blood access  
10 stenosis", dalla rivista EDTNA-ERCA Journal, 1998, XXIV, 4, pagine 39-44, autori Polaschegg, Techert e Wizemann, mostra più in dettaglio un metodo per il monitoraggio di problemi in un accesso vascolare di un paziente. Il metodo è basato sulla determinazione delle pressioni venosa ed arteriosa (a monte della pompa sangue) in un circuito extracorporeo di sangue collegato all'accesso vascolare da monitorare. Il metodo comprende una fase preliminare in cui, attraverso prove in vitro nelle quali il circuito  
15 extracorporeo non è collegato ad un reale accesso vascolare, sono determinate le resistenze fluidiche delle linee arteriosa e venosa del circuito extracorporeo. In una seconda fase il circuito extracorporeo è collegato all'accesso vascolare reale del paziente per attuare un trattamento extracorporeo. Durante il trattamento extracorporeo sono determinate le pressioni venosa ed arteriosa nel circuito extracorporeo. La conoscenza delle pressioni venosa ed arteriosa nel circuito extracorporeo e delle resistenze fluidiche  
20 delle linee arteriosa e venosa del circuito extracorporeo consente di calcolare le pressioni nell'accesso vascolare. La misura dinamica a differenti portate e il confronto con misure statiche permette l'identificazione di stenosi nell'accesso vascolare.

La pubblicazione scientifica dal titolo "Pressure drops in cannulas for hemodialysis", autore H.D. Polaschegg, dalla rivista The International Journal of Artificial Organs, Vol. 24, No. 9, 2001, pp. 614-623,  
25 espone un metodo per determinare la caduta di pressione in una linea arteriosa o venosa per emodialisi,



mediante il quale è possibile determinare le pressioni di un accesso vascolare a partire dalle pressioni misurate nel circuito extracorporeo della macchina per dialisi.

La pubblicazione scientifica dal titolo "Extracorporeal pressure monitoring and the detection of vascular access stenosis", autori Kleinekofort, Kraemer, Rode e Wizemann, dalla rivista The International Journal of Artificial Organs, Vol. 25, No. 1, 2002, pp. 45-50, espone un metodo per individuare la presenza di stenosi in un accesso vascolare, anche se la stenosi è ubicata fra l'ago di prelievo e l'ago di ritorno. Il metodo comprende la misura delle pressioni statiche nella linea arteriosa e venosa di un circuito extracorporeo e nel calcolo delle pressioni nell'accesso vascolare in corrispondenza del punto di prelievo e del punto di ritorno. Tali pressioni, che corrispondono alle pressioni che misurerebbero due sensori di pressione direttamente collegati agli aghi di prelievo e di ritorno, sono utilizzate per individuare la presenza di una stenosi. La conoscenza delle pressioni sia nel punto di prelievo che nel punto di ritorno dell'accesso vascolare fornisce indicazioni più accurate e consente una prima approssimativa localizzazione della stenosi, in particolare permette di riconoscere se la stenosi è venosa oppure è ubicata fra gli aghi.

Il metodo qui descritto non è tuttavia in grado di determinare la portata del sangue nell'accesso vascolare. La pubblicazione dal titolo "Utility of intra-access pressure monitoring in detecting and correcting venous outlet stenoses prior to thrombosis", dalla rivista Kidney International, Vol. 47 (1995), pagg. 1364-1373, autori Besarab, Sullivan, Ross, Moritz, mostra un metodo per derivare la pressione all'interno dell'accesso vascolare (intra-access pressure) dalla pressione misurata nella macchina per dialisi, come una funzione del tipo di ago utilizzato, della portata del sangue che attraversa la macchina per dialisi, e dell'ematocrito del sangue.

Altri metodi per determinare la pressione nell'accesso vascolare sono citati o descritti nelle seguenti pubblicazioni scientifiche:

- pubblicazione dal titolo "Detection of access strictures and outlet stenoses in vascular accesses. Which test is best?", su ASAIO Journal, 1997, Vol. 43: pagg. M543-M547, autori Besarab,



- Lubkowski, Frinak, Ramanathan, Escobar;
- pubblicazione dal titolo "Simplified measurement of intra-access pressure", da Journal of the American Society of Nephrology, 1998, Vol. 9, pagg. 284-289, autori Besarab, Frinak, Sherman, Goldman, Dimpler, Devita, Kapoian, Al-Saghir, Lubkowski;
  - 5 - pubblicazione dal titolo "Effect of systemic hemodynamics on flow within vascular accesses used for hemodialysis", su ASAIO Journal 2001, Vol. 47, pagg. 501-506, autori Besarab, Lubkowski, Vu, Aslam, Frinak;
  - pubblicazione dal titolo "Dynamic venous access pressure ratio test for hemodialysis access monitoring", su American Journal of Kidney Disease, Vol. 40, N° 4 (Ottobre), pagg. 760-768, 2002,
  - 10 autori Frinak, Zasuwa, Dunfee, Besarab, Yee.

Nell'abstract dal titolo "A novel model-based method for monitoring the hemodialysis vascular access", pubblicato su Journal of the American Society of Nephrology, 2001, Vol. 12, N. A1513, pagg. 294A-295A, autori Lodi, Monari, Fava, Paolini, Grandi, Galato, Cavalcanti, viene citato un modello matematico basato sulla descrizione emodinamica dell'accesso vascolare che consente di calcolare le pressioni arteriosa e

15 venosa dell'accesso e il flusso dell'accesso vascolare partendo da pressioni arteriosa e venosa extracorporea. Il modello, che include tre parametri (la resistenza al flusso dell'anastomosi, la resistenza fra l'accesso arterioso e venoso, la resistenza che esprime l'efficienza di drenaggio della circolazione venosa), è stato utilizzato per analizzare i dati raccolti durante una normale terapia dialitica. L'abstract

20 afferma che le pressioni venosa ed arteriosa extracorporee sono state misurate dopo aver imposto quattro distinte portate della pompa sangue e che i sopra citati parametri inclusi nel modello matematico sono stati calcolati mediante il modello matematico stesso.

### SOMMARIO DELL'INVENZIONE

Il trovato in oggetto si propone di fornire un sistema per controllare l'adeguatezza di un accesso vascolare durante un trattamento extracorporeo di sangue.

25 Uno scopo del trovato è quello di consentire la valutazione di alcuni parametri emodinamici dell'accesso



vascolare. La conoscenza di questi parametri permette sia di regolare la portata della pompa sangue che opera nel circuito extracorporeo, sia di intervenire in caso di rilevamento di una situazione patologica nell'accesso vascolare.

Un altro scopo del trovato è quello di consentire la valutazione della portata del sangue che affluisce  
5 all'accesso vascolare di un paziente durante un trattamento extracorporeo di sangue.

Un ulteriore scopo del trovato è quello di rendere disponibile un sistema per valutare la resistenza idraulica vascolare in vari tratti del sistema vascolare del paziente. In particolare uno scopo del trovato è quello di valutare la resistenza vascolare a monte della zona di prelievo sangue dall'accesso vascolare, a valle della zona di restituzione sangue, e nel tratto di accesso vascolare compreso fra la zona di prelievo  
10 e la zona di restituzione.

Un vantaggio del trovato consiste nel fornire valori indicativi dell'efficienza dell'accesso vascolare in modo semplice, automatico, utilizzando dispositivi (quali ad esempio trasduttori di pressione, pompa sangue, pompa di drenaggio) normalmente già presenti nelle macchine per trattamenti extracorporei di sangue, Un altro vantaggio è quello di permettere il monitoraggio dell'accesso vascolare in qualunque momento  
15 durante il trattamento extracorporeo di sangue.

Un ulteriore vantaggio è rappresentato dal fatto che la procedura di monitoraggio secondo il trovato non determina ulteriore stress per il paziente; tale procedura è attuabile mediante variazioni della portata della pompa sangue o della pompa di drenaggio, o di entrambe, entro intervalli di valori di portata normalmente compatibili con il trattamento extracorporeo a cui il paziente è sottoposto; tali intervalli possono  
20 corrispondere a quelli normalmente utilizzati nel corso del trattamento.

Questi scopi ed altri ancora vengono tutti raggiunti dal trovato in oggetto così come esso risulta caratterizzato da una o più delle rivendicazioni sotto riportate.

Secondo una peculiarità del trovato, è previsto di utilizzare un modello matematico che contiene almeno due parametri in cui un primo parametro è un parametro relativo all'emodinamica dell'accesso vascolare,  
25 ed un secondo parametro è relativo alla portata del sangue nel circuito extracorporeo.



Il modello matematico comprende un terzo parametro relativo ad almeno una caratteristica del sangue: tale caratteristica del sangue può essere una qualunque proprietà fisica, chimica o fisico-chimica che caratterizza il sangue entro un condotto e che può essere posta in relazione con la portata del sangue in tale condotto. Secondo una peculiarità del trovato il modello matematico utilizzato è un modello che  
5 descrive la relazione fra detta proprietà selezionata del sangue (proprietà fisica, chimica o fisico-chimica), e la portata del sangue nel condotto. In particolare il modello matematico descrive detta relazione nell'accesso vascolare. Ad esempio il modello matematico può essere descrittivo della situazione fluidodinamica dell'accesso vascolare; tale modello può descrivere una relazione fra la differenza di pressione fra due punti dell'accesso vascolare e la portata che attraversa detti punti. Oltre alla pressione  
10 è possibile selezionare altre proprietà (fisiche, chimiche, fisico-chimiche) del sangue che sono influenzate dalla portata, quali ad esempio: differenza di potenziale indotta, velocità del suono, caratteristiche ottiche, temperatura, concentrazione di un indicatore, eccetera.

Secondo il trovato, il monitoraggio dell'accesso vascolare è attuato mediante la variazione della portata di almeno un fluido (ad esempio il sangue o il prodotto di ultrafiltrazione), che scorre o nel circuito  
15 extracorporeo, o in almeno una linea idraulica (ad esempio una linea di ultrafiltrazione) collegata al circuito extracorporeo.

Il monitoraggio può essere attuato mediante la variazione di entrambe le suddette portate.

Il monitoraggio prevede di determinare i valori assunti da almeno una caratteristica del sangue, in almeno una zona del percorso del sangue, e in corrispondenza di almeno due valori diversi della portata di detto  
20 fluido.

Come detto, la suddetta caratteristica del sangue può essere una caratteristica fisica, chimica, chimico-fisica. Secondo una versione del trovato, fra le varie caratteristiche del sangue che dipendono dalla portata viene selezionata la pressione.

La procedura di monitoraggio prevede di calcolare uno o più dei parametri emodinamici dell'accesso  
25 vascolare contenuti nel modello matematico, utilizzando i valori della caratteristica del sangue determinati



in precedenza nel corso della procedura. Secondo una versione del trovato, è previsto di determinare una molteplicità di valori di detta caratteristica del sangue, e di calcolare quindi i suddetti parametri emodinamici, mediante il modello matematico, utilizzando degli algoritmi di approssimazione (di tipo noto). Tali algoritmi possono essere scelti, ad esempio, fra quelli che permettono di determinare quel  
5 valore del parametro emodinamico, in virtù del quale i valori della caratteristica del sangue calcolati con il modello matematico, a diversi valori di portata, sono quelli più prossimi ai valori precedentemente determinati nel corso della procedura, agli stessi valori di portata.

Secondo una versione del trovato, il modello matematico utilizzato è descrittivo della variazione di pressione nell'accesso vascolare: esso comprende almeno un parametro emodinamico relativo ad  
10 almeno una caratteristica dell'accesso vascolare; almeno un parametro relativo a detta caratteristica del sangue; e almeno un parametro relativo alla portata di sangue nel circuito extracorporeo.

Tale parametro emodinamico può essere relativo ad almeno una delle seguenti caratteristiche dell'accesso vascolare: la portata di sangue a monte di una zona di prelievo sangue dall'accesso, la portata di sangue fra la zona di prelievo sangue ed una zona di restituzione sangue all'accesso, la portata  
15 di sangue a valle della zona di restituzione sangue, la resistenza idraulica vascolare a monte della zona di prelievo sangue dall'accesso, la resistenza idraulica vascolare fra la zona di prelievo sangue e la zona di restituzione sangue all'accesso, e la resistenza idraulica vascolare a valle della zona di restituzione sangue.

Secondo un'altra versione del trovato, la procedura di monitoraggio prevede di determinare i valori  
20 assunti da detta caratteristica del sangue, in almeno due zone del percorso del sangue (ove il percorso del sangue comprende sia il circuito intracorporeo, sia il circuito extracorporeo), e in corrispondenza di almeno due valori diversi della portata di un fluido (sangue o prodotto di ultrafiltrazione).

Secondo un'ulteriore versione del trovato, la procedura di monitoraggio prevede di determinare i valori  
25 assunti da detta caratteristica del sangue, in almeno una zona del percorso del sangue e in corrispondenza di almeno due valori diversi della portata di due fluidi (sangue e prodotto di



ultrafiltrazione).

Secondo una versione del trovato, il monitoraggio comprende una fase di misurazione di una caratteristica del sangue, in una zona del circuito extracorporeo disposta a valle della zona di prelievo sangue, o in una zona disposta a monte della zona di restituzione sangue, o in entrambe le suddette zone. Il monitoraggio prevede di determinare la caratteristica del sangue nell'accesso vascolare, nella zona di prelievo, o nella zona di restituzione, o in entrambe, mediante uno o più modelli matematici descrittivi della variazione di detta caratteristica del sangue fra le zone di prelievo-restituzione nell'accesso vascolare e le zone di misurazione nel circuito extracorporeo. Tali modelli matematici possono essere, in particolare, modelli descrittivi della variazione di detta caratteristica del sangue nel passaggio attraverso gli aghi arterioso o venoso. Secondo una versione del trovato, tali modelli matematici comprendono almeno un parametro relativo alla portata di sangue, o almeno un parametro relativo all'ematocrito del sangue, o entrambi detti parametri. In particolare tali modelli matematici possono essere rappresentati da una o più formule interpolatrici di dati sperimentali; tali formule possono essere, ad esempio, polinomi di secondo grado con uno o più parametri scelti fra la portata e l'ematocrito del sangue.

Secondo una peculiarità del trovato, la procedura di monitoraggio determina ad intervalli di tempo regolari i valori assunti da detta caratteristica del sangue in almeno una zona del percorso del sangue durante la variazione di portata, valuta la variazione di detta caratteristica del sangue, seleziona i valori assunti da detta caratteristica del sangue quando la suddetta variazione ha superato un valore di soglia, utilizza i valori selezionati nel calcolo del valore di detta caratteristica dell'accesso vascolare.

Secondo un'altra peculiarità del trovato, la procedura di monitoraggio determina ad intervalli di tempo regolari i valori assunti da detta caratteristica del sangue, in due zone diverse del percorso del sangue durante la variazione di portata, confronta la variazione di detta caratteristica del sangue rilevata in una prima zona del percorso sangue e la variazione di detta caratteristica rilevata in una seconda zona, seleziona i valori assunti da detta caratteristica del sangue quando la differenza fra le suddette variazioni



ha superato un valore di soglia, utilizza i valori selezionati nel calcolo del valore di detta caratteristica dell'accesso vascolare.

Secondo un'altra caratteristica del trovato, la procedura di monitoraggio considera, nel calcolo del valore di detta caratteristica dell'accesso vascolare, i valori assunti da detta caratteristica del sangue in una  
5 situazione stazionaria della portata, cioè dopo aver mantenuto costante la portata per un determinato periodo di tempo.

La procedura di monitoraggio è applicata per mezzo di una macchina per il trattamento di sangue in un circuito extracorporeo, in particolare una macchina per il trattamento dell'insufficienza renale, predisposta per effettuare uno o più dei seguenti trattamenti: emodialisi, emofiltrazione, emodiafiltrazione,  
10 ultrafiltrazione pura, plasmferesi.

La macchina è provvista di un temporizzatore per eseguire la procedura di monitoraggio almeno una volta durante il trattamento extracorporeo.

La procedura di monitoraggio può essere avviata dietro comando di un operatore, oppure automaticamente in un momento prestabilito durante il trattamento.

15 Il circuito extracorporeo può essere incluso nel complesso di linee di distribuzione di fluidi, di tipo usa e getta, normalmente associato amovibilmente impiegato in una macchina per il trattamento dell'insufficienza renale.

La macchina è normalmente dotata di trasduttori di pressione operanti nella linea di prelievo sangue, prima della pompa sangue, e nella linea di restituzione sangue, dopo l'unità di trattamento sangue.

20 Ulteriori caratteristiche e vantaggi del presente trovato meglio appariranno dalla descrizione dettagliata che segue di una forma di realizzazione del trovato in oggetto, illustrata a titolo esemplificativo ma non limitativo nelle allegate figure.

#### BREVE DESCRIZIONE DEI DISEGNI

Tale descrizione sarà effettuata qui di seguito con riferimento agli uniti disegni, forniti a scopo indicativo e  
25 pertanto non limitativo, nei quali:



A large, stylized handwritten signature in black ink.



- la figura 1 mostra uno schema di una macchina per un trattamento extracorporeo di sangue dotata di un'apparecchiatura di monitoraggio dell'accesso vascolare secondo la presente invenzione;
- la figura 2 mostra uno schema del flusso di sangue in un paziente collegato alla macchina di figura 1;
- 5 - la figura 3 mostra uno schema elettrico che descrive per analogia la circolazione di sangue extracorporea ed intracorporea del paziente sottoposto al trattamento extracorporeo con la macchina di figura 1;
- la figura 4 mostra un diagramma della relazione fra  $\Delta P_t$  e  $q_b$ , ove  $\Delta P_t = P_{af} - P_{vf}$  (differenza fra la pressione arteriosa nell'accesso vascolare  $P_{af}$  e la pressione venosa nell'accesso vascolare  $P_{vf}$ ) e  $q_b$  è la portata extracorporea del sangue;
- 10 - la figura 5 mostra un diagramma della relazione fra  $(P_{vf} - P_v)$  e  $q_{uf}$ , ove  $(P_{vf} - P_v)$  è la differenza fra la pressione venosa nell'accesso vascolare  $P_{vf}$  e la pressione venosa sistemica  $P_v$ , e  $q_{uf}$  è la portata di ultrafiltrazione.

#### DESCRIZIONE DETTAGLIATA

- 15 La macchina illustrata in figura 1 è una macchina per emodiafiltrazione comprendente una unità per un trattamento extracorporeo di sangue (filtro per emodiafiltrazione 1) avente due camere 2, 3 separate da una membrana semipermeabile 4. Una prima camera 2 ha un ingresso collegato ad una linea arteriosa 5 (linea di prelievo sangue dal paziente) di un circuito extracorporeo di sangue. La linea arteriosa 5 è collegabile con un accesso vascolare 6 di un paziente mediante un organo di accesso costituito nella
- 20 fattispecie da un ago arterioso  $N_A$ . La linea arteriosa 5 è dotata di un sensore di pressione 8 e di una pompa rotativa volumetrica 9 per la circolazione del sangue lungo il circuito extracorporeo in direzione della freccia 7. La prima camera 2 ha un'uscita collegata ad una linea venosa 10 (linea di ritorno sangue al paziente) del circuito extracorporeo di sangue. La linea venosa 10 è collegabile con l'accesso vascolare 6 del paziente mediante un organo di accesso costituito nella fattispecie da un ago venoso  $N_v$ . La linea
- 25 venosa 10 è dotata di un sensore di pressione 12.



La seconda camera 3 del filtro 1 ha un ingresso collegato ad una linea di alimentazione 14 di un fluido fresco di trattamento (liquido di dialisi) ed un'uscita collegata ad una linea di scarico 15 di un fluido di scarto (il liquido di dialisi e l'ultrafiltrato). La linea di alimentazione 14 è dotata di una pompa di alimentazione 13 del fluido fresco di trattamento. La linea di scarico 15 è dotata di una pompa di drenaggio 16 per la circolazione del fluido di scarto in direzione della freccia 11.

La macchina per dialisi comprende inoltre una unità di controllo e di calcolo 17 collegata ad uno schermo e ad una tastiera attraverso i quali l'utilizzatore comunica all'unità di controllo e di calcolo i valori di impostazione del funzionamento della macchina. Uno dei valori di impostazione che l'unità di controllo e di calcolo 17 riceve dall'utilizzatore è la portata di sangue  $q_b$  nella linea arteriosa di prelievo 5. L'unità di controllo e di calcolo 17 può controllare la velocità della pompa sangue 9 in modo da avere il valore prestabilito di portata  $q_b$ . L'unità di controllo e di calcolo 17 può essere collegata ad almeno un dispositivo di misura, in grado di fornire informazioni riguardanti la portata effettiva di sangue nella linea arteriosa. Tale dispositivo di misura può comprendere, ad esempio, un flussimetro, oppure un encoder collegato al rotore della pompa sangue. L'unità di controllo e di calcolo 17 è collegata inoltre ai sensori di pressione 8 e 12 per ricevere da essi i segnali indicativi della pressione rilevata. L'unità di controllo e di calcolo 17 governa il funzionamento dei vari dispositivi motori della macchina, quali in particolare la pompa sangue 9 e la pompa di drenaggio 16, secondo le istruzioni ricevute dall'utilizzatore e gli algoritmi programmati che contiene in memoria.

La macchina può comprendere inoltre dei sensori (noti e non illustrati) per rilevare la viscosità del sangue a monte e a valle dell'unità di trattamento 1. Tali sensori possono comprendere, ad esempio, dei dispositivi misuratori del livello di ematocrito nel sangue.

L'unità di controllo e di calcolo è programmata per effettuare, in modo automatico o dietro richiesta dell'utilizzatore, una serie di operazioni che consentono di monitorare l'accesso vascolare.

La figura 2 mostra la circolazione del sangue nel corpo del paziente sottoposto al trattamento extracorporeo mediante la macchina di figura 1. L'accesso vascolare 6 attraverso il quale il circuito



extracorporeo di sangue è collegato al sistema circolatorio cardio-vascolare del paziente è, nel caso particolare, una fistola del tipo Cimino-Brescia. In figura 2 H indica il cuore del paziente, P indica il circuito polmonare, V indica il sistema vascolare (o circuito sistemico, o circuito intravascolare o intracorporeo). La linea arteriosa 5 e la linea venosa 10 fanno capo, da un lato, all'accesso vascolare 6 e, dal lato opposto,

5 al filtro di dialisi 1.

La figura 3 mostra uno schema elettrico che, per analogia, descrive la circolazione del sangue del paziente sottoposto al trattamento extracorporeo di sangue.

Legenda di figura 3.

**Quantità controllate dall'unità di controllo 17:**

10  $q_b$  portata della pompa sangue [ml/min]

$q_{uf}$  portata di ultrafiltrazione [ml/min]

**Quantità note (misurabili in modo diretto o indiretto o determinabili da misure indirette mediante un modello matematico)**

$P_{am}$  pressione arteriosa extracorporea [mmHg]

15  $P_{vm}$  pressione venosa extracorporea [mmHg]

$E_{art}$  pressione idrostatica relativa alla differenza di quota fra il sensore di pressione 8 nella linea arteriosa del circuito extracorporeo e l'ago arterioso  $N_A$  [mmHg]

$E_{ven}$  pressione idrostatica relativa alla differenza di altezza fra il sensore di pressione 12 nella linea venosa del circuito extracorporeo e l'ago venoso  $N_V$  [mmHg]

20  $R_{am}$  resistenza idraulica della linea arteriosa extracorporea [mmHg·min/ml]

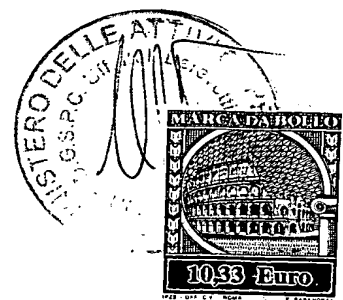
$R_{vm}$  resistenza idraulica della linea venosa extracorporea [mmHg·min/ml]

$P_{af}$  pressione arteriosa nell'accesso vascolare [mmHg]

$P_{vf}$  pressione venosa nell'accesso vascolare [mmHg]

$P_a$  pressione arteriosa sistemica (MAP) [mmHg]

25  $P_v$  pressione venosa (pressione venosa di ritorno) [mmHg]



**Quantità sconosciute da determinare**

$q_a$  portata sangue dell'accesso vascolare, a monte dell'accesso arterioso [ml/min]

$q_f$  portata sangue della anastomosi artero-venosa, nel tratto di accesso vascolare compreso fra l'accesso arterioso e l'accesso venoso, ( $q_f = q_a - q_b$ ) [ml/min]

5  $q_v$  portata sangue a valle dell'accesso venoso, ( $q_v = q_a - q_f$ ) [ml/min]

$R_d$  resistenza idraulica vascolare a monte dell'accesso vascolare [mmHg·min/ml]

$R_f$  resistenza idraulica fra l'accesso arterioso e l'accesso venoso [mmHg·min/ml]

$R_v$  resistenza idraulica vascolare a valle dell'accesso vascolare [mmHg·min/ml]

10 Nello schema di figura 3 il circuito extracorporeo di sangue è tracciato in linea ingrossata, mentre la circolazione intracorporea nell'accesso vascolare è disegnata in linea più sottile.

I nodi di incontro del circuito extracorporeo con l'accesso vascolare sono le zone ove sono determinate (direttamente misurate o calcolate) le pressioni  $P_{af}$  e  $P_{vf}$ .

15 Sono noti vari metodi, basati su modelli matematici, per calcolare le pressioni  $P_{af}$  e  $P_{vf}$  conoscendo le pressioni  $P_{am}$  e  $P_{vm}$  nel circuito extracorporeo. Alcuni di questi metodi sono descritti nelle pubblicazioni scientifiche citate nella presente descrizione. Nel prosieguo della presente descrizione sarà mostrato in dettaglio un metodo basato su un nuovo modello matematico basato sull'analogo elettrico rappresentato in figura 3.

20 Di seguito è invece riportato un modello matematico, anch'esso basato sull'analogo elettrico di figura 3, rappresentativo dell'emodinamica dell'accesso vascolare di un circuito extracorporeo di sangue in cui il sangue viene prelevato dal paziente attraverso un ago arterioso, viene fatto circolare attraverso il circuito extracorporeo e viene infine restituito attraverso un ago venoso.

Il modello matematico è espresso dalle seguenti tre equazioni ricavabili appunto dall'analogo elettrico rappresentato in figura 3.

$$q_a = \frac{P_a - P_{af}}{R_d}$$

25  $P_{af} - P_{vf} = R_f \cdot (q_a - q_b)$



$$P_{vf} - P_v = R_v \cdot (q_a - q_{uf})$$

ove, come già detto in precedenza, i simboli hanno il seguente significato:

$q_a$  = portata sangue che scorre nell'accesso vascolare 6 (fistola) a monte del punto di prelievo dell'ago arterioso  $N_A$

5  $q_b$  = portata sangue che scorre nella linea arteriosa 5 del circuito extracorporeo

$P_a$  = pressione arteriosa media misurata al braccio del paziente

$P_{af}$  = pressione arteriosa nell'accesso vascolare 6, ovverosia la pressione nell'accesso vascolare (nel caso particolare di una fistola di Cimino-Brescia, si tratta di un tratto di vena arterializzata) nel punto di prelievo dell'ago arterioso  $N_A$

10  $R_d$  = resistenza del tratto di vena arterializzata compreso fra l'anastomosi ed il punto di prelievo dell'ago arterioso  $N_A$

$P_{vf}$  = pressione venosa nell'accesso vascolare 6, ovverosia la pressione in fistola nel punto di ritorno dell'ago venoso  $N_v$

15  $R_f$  = resistenza vascolare del tratto di fistola compreso fra i due aghi  $N_A$  e  $N_v$  e rappresenta la resistenza tra i due punti in cui vengono determinate  $P_{af}$  e  $P_{vf}$

$P_v$  = pressione venosa del sangue nel ramo venoso distale; il valore di  $P_v$  può essere sconosciuto durante il trattamento extracorporeo; in questo caso è possibile porlo uguale ad un valore costante fisiologico (ad esempio  $P_v = 0$ )

20  $R_v$  = resistenza vascolare del ramo venoso dalla zona di restituzione sangue alla zona in cui è valutata la pressione venosa  $P_v$ ; in caso di  $P_v = 0$ , la resistenza  $R_v$  rappresenta la resistenza venosa totale, ovverosia la resistenza vascolare incontrata dal sangue per ritornare dall'ago venoso  $N_v$  al cuore H, il che costituisce un valore indicativo della efficienza di drenaggio della circolazione venosa

$q_{uf}$  = portata di ultrafiltrazione (in caso di emodiafiltrazione,  $q_{uf}$  è la differenza fra la portata del fluido di scarico nella linea di scarico 15 e la portata del fluido di dialisi fresco nella linea di alimentazione 14).

25



Le pressioni del modello matematico sopra indicato sono riferite alla pressione atmosferica. Le pressioni  $P_{af}$  e  $P_{vf}$  arteriosa e, rispettivamente, venosa nell'accesso vascolare sono misurabili direttamente, ad esempio utilizzando sensori di pressione operanti direttamente sull'accesso vascolare 6 in prossimità o all'interno degli aghi arterioso e venoso  $N_A$  e  $N_V$ .

- 5 Come detto in precedenza, le pressioni  $P_{af}$  e  $P_{vf}$  sono anche determinabili in modo indiretto utilizzando un modello matematico che include, fra i suoi parametri, le pressioni  $P_{am}$  e  $P_{vm}$  (pressione arteriosa e, rispettivamente, venosa) misurate nel circuito extracorporeo dai sensori di pressione 8 e 12. La tecnica nota comprende vari modelli matematici utilizzabili per calcolare le pressioni  $P_{af}$  e  $P_{vf}$  conoscendo le pressioni  $P_{am}$  e  $P_{vm}$ . Alcune delle anteriorità prima citate contengono esempi di modelli matematici  
10 utilizzabili in tal senso. Di seguito è riportato un altro esempio di un modello matematico utilizzabile per determinare le pressioni intravascolari del sangue a partire dai valori, facilmente misurabili, delle pressioni extracorporee del sangue.

**Determinazione di  $P_{af}$  e  $P_{vf}$  conoscendo  $P_{am}$  e  $P_{vm}$ .**

Il modello matematico utilizzato comprende le due equazioni ricavabili dall'analogo elettrico di figura 3:

15 
$$P_{af} = P_{am} + E_{art} + R_{am} \cdot q_b$$
$$P_{vf} = P_{vm} + E_{ven} - R_{vm} \cdot (q_b - q_{uf})$$

Le resistenze  $R_{am}$  e  $R_{vm}$  possono essere considerate uguali, con approssimazione soddisfacente, alla resistenza idraulica dell'ago arterioso  $N_A$  e, rispettivamente, venoso  $N_V$ ; si assume cioè per semplicità che tutta la caduta di pressione della linea arteriosa e venosa sia concentrata sui rispettivi aghi.

- 20 Per calcolare la resistenza idraulica  $R$  di un ago viene utilizzato il seguente modello matematico comprendente un'equazione che lega la resistenza idraulica dell'ago con la portata di sangue e l'ematocrito del sangue.

$$R = (A_2 \cdot q_b^2 + A_1 \cdot q_b + B_2 \cdot Hct^2 + B_1 \cdot Hct + B_0) \cdot R_{Poiseuille}$$

ove

- 25  $q_b$  = portata sangue



Hct = ematocrito del sangue

$$R_{Poiseuille} = \frac{8 \cdot L}{\pi \cdot r^4}$$

L = lunghezza dell'ago

r = raggio della sezione interna dell'ago

- 5  $R_{Poiseuille}$  è la resistenza idraulica teorica calcolata con la legge di Hagen-Poiseuille per un liquido con viscosità uguale ad uno.

- $A_2$ ,  $A_1$ ,  $B_2$ ,  $B_1$  e  $B_0$  sono coefficienti caratteristici di ogni ago il cui valore è ottenuto mediante prove preliminari sperimentali in laboratorio, misurando la caduta di pressione attraverso l'ago per differenti valori di portata del sangue e di ematocrito. Nelle prove sperimentali effettuate la portata è stata variata  
10 entro un range da 0 a 500 ml/minuto, mentre l'ematocrito è stato variato entro un range dal 30 al 45%. Tali coefficienti differiscono per uno stesso ago secondo la direzione del flusso di sangue, a seconda cioè che l'ago sia utilizzato come ago arterioso o come ago venoso. Tali prove preliminari in vitro servono per caratterizzare sperimentalmente gli aghi che saranno poi utilizzati per il trattamento extracorporeo di sangue. Tali prove prevedono la simulazione del trattamento extracorporeo (ad esempio la dialisi)  
15 utilizzando una macchina per attuare il trattamento (ad esempio una macchina per dialisi) con un circuito extracorporeo privo del dispositivo per effettuare il trattamento (ad esempio privo del filtro dializzatore) facendo circolare del sangue bovino prelevato da un contenitore e ritornato allo stesso contenitore. Il sangue è mantenuto alla temperatura costante di 37 °C. L'ematocrito del sangue è misurato. La macchina e il circuito utilizzati nelle prove possono essere come quelli illustrati in figura 1.

- 20 Ad intervalli di circa 1 minuto si fa variare la portata  $q_b$  della pompa sangue, partendo da una portata nulla  $q_{b0} = 0$  ml/minuto e poi aumentandola di 50 ml/minuto fino alla portata massima di 500 ml/minuto ( $q_{b1}=50$ ml/min,  $q_{b2}=100$ ml/min, ...,  $q_{bi}=i \cdot 50$ ml/min, ...,  $q_{b10}=500$ ml/min). In generale la portata  $q_b$  assume N valori diversi  $q_{bi}$  con  $i = 0, 1, 2, \dots, N$  ( $N \geq 3$ ).

- Ad ogni intervallo si misurano le pressioni  $P_{ami}$  e  $P_{vmi}$  utilizzando i sensori di pressione lungo il circuito  
25 extracorporeo. Ad ogni valore di pressione misurato  $P_{ami}$  e  $P_{vmi}$  si sottrae la pressione idrostatica dovuta



alla diversa altezza del livello di sangue nel contenitore rispetto al punto di misura della pressione sulla macchina. Dalle pressioni  $P_{ami}$  e  $P_{vmi}$  si deducono le cadute di pressione dei corrispettivi aghi  $\Delta P_{ai}$  e  $\Delta P_{vi}$ , con  $i = 0, 1, 2, \dots, N$  ( $N \geq 3$ ).

Le stesse operazioni sono ripetute modificando ogni volta, in modo controllato, il valore dell'ematocrito del sangue bovino. I valori della portata di sangue  $q_b$  sono gli stessi ogni volta, cioè  $q_b = q_{bi}$ , con  $i = 0, 1, 2, \dots, N$ .

L'ematocrito può essere variato mediante diluizione con soluzione fisiologica (in questo caso l'ematocrito diminuisce ogni volta). Per ogni serie di operazioni il valore dell'ematocrito è misurato. A titolo puramente esemplificativo, le operazioni possono essere effettuate con i seguenti valori di ematocrito: circa 44%, circa 42%, circa 40%, circa 38%, circa 36%, circa 34%, circa 32 %. In generale il valore di ematocrito Hct assume M valori diversi  $Hct_j$  con  $j = 1, 2, \dots, M$  (con  $M \geq 2$ ).

Ottingo così, per ogni ago, un numero  $N \cdot M$  di valori  $\Delta P_{aij}$  e  $\Delta P_{vij}$  con  $i = 0, 1, 2, \dots, N$  (con  $N \geq 3$ ) e  $j = 1, 2, \dots, M$  (con  $M \geq 2$ ).

Un processore calcola le resistenze idrauliche dell'ago, normalizzate rispetto alla resistenza di Poiseuille, per uno dei valori di ematocrito (ad esempio  $Hct = Hct_1$ ) secondo l'equazione:

$$R_{ai1} = \frac{\Delta P_{ai1}}{q_{bi}} \cdot \frac{1}{R_{Poiseuille}}$$
$$R_{vi1} = \frac{\Delta P_{vi1}}{q_{bi}} \cdot \frac{1}{R_{Poiseuille}}$$

in cui

$R_{ai1}$  = resistenza dell'ago arterioso alla portata  $q_b = q_{bi}$  e all'ematocrito  $Hct = Hct_1$

$\Delta P_{ai1}$  = caduta di pressione sull'ago arterioso alla portata  $q_b = q_{bi}$  e all'ematocrito  $Hct = Hct_1$ .

$\Delta P_{vi1}$  = caduta di pressione sull'ago venoso alla portata  $q_b = q_{bi}$  e all'ematocrito  $Hct = Hct_1$ .

Ottingo così due serie di valori  $R_{ai1}$  e  $R_{vi1}$  di resistenze (una arteriosa e l'altra venosa) corrispondenti ad un determinato valore di ematocrito (nel caso particolare  $Hct = Hct_1$ ), con  $i = 0, 1, 2, \dots, N$ , con  $N$  = numero di volte in cui determino  $\Delta P_{ai1}$  e  $\Delta P_{vi1}$  a portate diverse  $q_{bi}$ .





Ciascuna delle due serie di valori ( $R_a$  e  $R_v$ ) viene interpolata dal processore secondo un'equazione polinomica di secondo grado:

$$R = A_2 q_b^2 + A_1 q_b + b_1$$

ottenendo così, per ogni tipo di ago, una coppia di coefficienti  $A_2$  e  $A_1$  per ogni direzione di flusso (cioè ottengo una coppia di coefficienti che caratterizza l'ago arterioso e una coppia di coefficienti che caratterizza l'ago venoso). Il coefficiente  $b_1$  dipende dal valore di ematocrito nel sangue.

I coefficienti  $B_2$ ,  $B_1$  e  $B_0$  sono ottenuti nel modo seguente.

Consideriamo per il momento solo una direzione del flusso di sangue attraverso l'ago: ad esempio consideriamo l'ago arterioso. Il processore calcola le resistenze  $R_a$  dell'ago arterioso anche per gli altri valori di ematocrito  $Hct = Hct_j$  ( $j = 2, \dots, M$ ), al variare della portata sangue  $q_b = q_{bi}$  ( $i = 0, 1, 2, \dots, N$ ), ottenendo così varie serie di valori:

$$R_{aij} = \frac{\Delta P_{aij}}{q_{bi}} \cdot \frac{1}{R_{Poiseuille}}$$

Tali valori di  $R_a$  vengono interpolati, per ogni valore di ematocrito  $Hct_j$ , in funzione della portata di sangue  $q_b$ , secondo un polinomio di secondo grado:

$$R_{ai2} = A_2 q_b^2 + A_1 q_b + b_2 \quad \text{per } Hct = Hct_2$$

$$R_{ai3} = A_2 q_b^2 + A_1 q_b + b_3 \quad \text{per } Hct = Hct_3$$

...

$$R_{aiM} = A_2 q_b^2 + A_1 q_b + b_M \quad \text{per } Hct = Hct_M$$

con  $i = 0, 1, 2, \dots, N$  (con  $N \geq 3$ ), per ottenere una serie di valori  $b_j$  ( $j = 1, 2, \dots, M$ ).

In sostanza, esemplificando il suddetto processo passo per passo, per  $j = 1$  il processore interpola i valori  $R_{ai1}$  (per  $Hct = Hct_1$ ) secondo l'equazione

$$R_{ai1} = A_2 q_b^2 + A_1 q_b + b_1$$

e determina così  $b_1$ .

Poi interpola i valori  $R_{ai2}$  per  $j = 2$  (per  $Hct = Hct_2$ ) secondo l'equazione

$$R_{ai2} = A_2 q_b^2 + A_1 q_b + b_2$$



e determina  $b_2$ , e così via fino a  $j = M$ , ottenendo così  $M$  valori di  $b_j$ .

A questo punto il processore effettua un'ulteriore interpolazione, utilizzando i valori di  $b_j$  secondo l'equazione

$$b = B_2 Hct^2 + B_1 Hct + B_0$$

5 e determina così i coefficienti  $B_2$ ,  $B_1$  e  $B_0$ .

La stessa serie di interpolazioni viene effettuata con i dati relativi all'ago venoso.

Di seguito sono riportati alcuni esempi di valori dei coefficienti  $A_2$ ,  $A_1$ ,  $B_2$ ,  $B_1$  e  $B_0$  ottenuti sperimentalmente.

10 Con un ago avente le seguenti caratteristiche: gauge=15 (diametro interno=1,6mm), lunghezza=28mm, si è ottenuto:

$A_2(\text{arterioso}) = -0,00004$ ,  $A_1(\text{arterioso}) = 0,0351$ ,

$B_2(\text{arterioso}) = 0,0192$ ,  $B_1(\text{arterioso}) = -0,9398$ ,

$B_0(\text{arterioso}) = 21,059$ ,  $R_{\text{Poiseuille}} = 0,022$

$A_2(\text{venoso}) = -0,000026$ ,  $A_1(\text{venoso}) = 0,0266$ ,  $B_2(\text{venoso}) = 0,0403$ ,  $B_1(\text{venoso}) = -2,2937$ ,

15  $B_0(\text{venoso}) = 41,969$ ,  $R_{\text{Poiseuille}} = 0,022$

Con ago avente le seguenti caratteristiche: gauge=16 (diametro interno=1,4mm), lunghezza=33mm, si è ottenuto:

$A_2(\text{arterioso}) = -0,00004375$ ,  $A_1(\text{arterioso}) = 0,0309$ ,

$B_2(\text{arterioso}) = 0,0081$ ,  $B_1(\text{arterioso}) = -0,3226$ ,

20  $B_0(\text{arterioso}) = 8,3882$ ,  $R_{\text{Poiseuille}} = 0,0442$

$A_2(\text{venoso}) = -0,00002875$ ,  $A_1(\text{venoso}) = 0,0193$ ,

$B_2(\text{venoso}) = 0,0037$ ,  $B_1(\text{venoso}) = 0,0487$ ,

$B_0(\text{venoso}) = 1,4565$ ,  $R_{\text{Poiseuille}} = 0,0442$ .

25 Nella memoria dell'unità di controllo e di calcolo 17 sono pre-immagazzinati i valori dei coefficienti  $A_2$ ,  $A_1$ ,  $B_2$ ,  $B_1$  e  $B_0$  degli aghi di uso più comune (la memoria contiene per ogni ago due serie di coefficienti, una



per ogni direzione del flusso di sangue, cioè una serie relativa all'impiego come ago arterioso ed una come ago venoso). L'unità di controllo e di calcolo 17 riconosce di volta di volta l'ago impiegato nel trattamento extracorporeo ed utilizza conseguentemente nel calcolo di  $P_{af}$  e  $P_{vf}$  i coefficienti relativi all'ago impiegato. Il riconoscimento dell'ago può essere di tipo automatico (ad esempio mediante un sistema di  
5 identificazione associato all'ago, come un codice a barre) oppure può essere un'identificazione guidata dall'utilizzatore.

È quindi definito un modello matematico, utilizzabile dall'unità di controllo e di calcolo 17, per determinare le pressioni nell'accesso vascolare mediante misurazioni di pressione nel circuito extracorporeo.

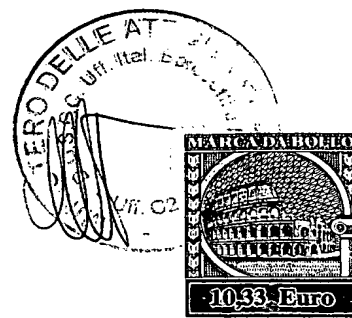
Di seguito sono definiti alcuni modi operativi mediante i quali un processore della unità di controllo e di  
10 calcolo 17 della macchina in oggetto è in grado di monitorare l'accesso vascolare durante un trattamento extracorporeo.

**Prima procedura di monitoraggio.**

In questo primo modo operativo  $q_b$  è variata a  $q_{uf} = \text{costante}$  ( $= 0$ ), mentre  $P_{am}$  e  $P_{vm}$  sono misurate.

Di seguito il modo operativo è descritto passo per passo.

- 15 a. Determinare i valori  $P_{af1}$  e  $P_{vf1}$  della pressione arteriosa e, rispettivamente, venosa nell'accesso vascolare (fistola) ad una portata nota  $q_{b1}$  della pompa sangue.
- b. Immagazzinare in memoria i valori  $q_{b1}$ ,  $P_{af1}$  e  $P_{vf1}$ .
- c. Variare la portata della pompa sangue ad un valore noto  $q_{b2}$ . Nel contempo la portata di ultrafiltrazione  $q_{uf}$  è mantenuta costante.
- 20 d. Mantenere la portata della pompa sangue al valore  $q_{b2}$  per un determinato periodo di tempo (ad esempio circa dieci secondi) per stabilizzare il sistema.
- e. Determinare i valori  $P_{af2}$  e  $P_{vf2}$  della pressione arteriosa e, rispettivamente, venosa nell'accesso vascolare (fistola) alla portata  $q_{b2}$  della pompa sangue.
- f. Immagazzinare in memoria i valori  $q_{b2}$ ,  $P_{af2}$  e  $P_{vf2}$ .
- 25 g. I passi c-f possono essere ripetuti per un desiderato numero di volte in modo da immagazzinare in



memoria una serie di valori  $q_{bi}$ ,  $P_{afi}$ ,  $P_{vfi}$ , con  $i = 1, 2, 3, \dots, N$ , ove  $N$  è un numero intero maggiore di 1.

- h. Calcolare  $R_f$  e  $q_a$  utilizzando i valori immagazzinati in memoria e il modello matematico definito dall'equazione

$$P_{af} - P_{vf} = R_f \cdot (q_a - q_b)$$

- i. Immagazzinare in memoria i valori calcolati di  $R_f$  e  $q_a$ .

- j. Calcolare  $R_v$  utilizzando almeno una parte dei valori immagazzinati in memoria e il modello matematico espresso dall'equazione

$$P_{vf} - P_v = R_v \cdot (q_a - q_{uf})$$

- k. Immagazzinare in memoria il valore calcolato di  $R_v$ .

- l. Calcolare  $R_d$  utilizzando almeno una parte dei valori immagazzinati in memoria e il modello matematico espresso dall'equazione

$$q_a = \frac{P_a - P_{af}}{R_d}$$

ove  $P_a$  (pressione arteriosa sistemica o MAP) è misurata al braccio del paziente, in modo noto, e il valore misurato di  $P_a$  è trasmesso all'unità di controllo e calcolo

- m. Immagazzinare in memoria il valore calcolato di  $R_d$ .

Il calcolo di  $R_f$  e  $q_a$  di cui al punto h. può essere effettuato nel modo seguente.

I valori immagazzinati in memoria  $q_{bi}$ ,  $P_{afi}$  e  $P_{vfi}$ , con  $i = 1, 2, \dots, N$  (con  $N \geq 2$ ), vengono introdotti nell'equazione

$$P_{af} - P_{vf} = R_f \cdot (q_a - q_b)$$

in modo da ottenere un sistema di  $N$  equazioni con 2 incognite  $q_a$  e  $R_f$ .

$$\Delta P_{f1} = R_f \cdot (q_a - q_{b1})$$

$$\Delta P_{f2} = R_f \cdot (q_a - q_{b2})$$

...

$$\Delta P_{fN} = R_f \cdot (q_a - q_{bN})$$



ove  $\Delta P_i = P_{afi} - P_{vfi}$  con  $i = 1, 2, \dots, N$  ( $N \geq 2$ )

Tali incognite  $q_a$  e  $R_f$  possono essere determinate mediante il calcolo della soluzione ottimale del sistema di equazioni sopra indicato.

Se  $N = 2$  il sistema ha una soluzione analitica.

- 5 Se  $N > 2$  le due incognite  $q_a$  e  $R_f$  sono determinabili con un algoritmo di ottimizzazione.

Ad esempio il processore calcola i due valori, uno di  $q_a$  e l'altro di  $R_f$ , per i quali i corrispondenti valori di  $\Delta P_f$  calcolati mediante il sistema di equazioni sopra indicato sono i più prossimi ai valori  $\Delta P_i$  determinati in precedenza al punto e..

- Una procedura di calcolo utilizzabile è la seguente. Utilizzando i valori immagazzinati in memoria  $q_{bi}$ ,  $P_{afi}$  e  $P_{vfi}$  il processore determina, mediante un algoritmo di interpolazione matematica precedentemente immagazzinato in memoria, un'equazione lineare che approssima la relazione fra  $\Delta P_f$  e  $q_b$ . Dopodiché si calcola il valore assunto da  $q_b$  a  $\Delta P_f = 0$  utilizzando l'equazione lineare determinata in precedenza. Il valore di  $q_b$  a  $\Delta P_f = 0$  si assume uguale alla portata  $q_a$  dell'accesso vascolare. Il valore di  $q_a$  così determinato si immagazzina in memoria. Inoltre il processore calcola il valore assunto da  $\Delta P_f$  a  $q_b = 0$  sempre utilizzando la suddetta equazione lineare. Il valore di  $\Delta P_f$  a  $q_b = 0$  si assume uguale al prodotto di  $R_f q_a$ . A questo punto, utilizzando il valore in precedenza immagazzinato di  $q_a$  è possibile calcolare, con un semplice quoziente, il valore di  $R_f$ .
- 10
- 15

- Il grafico  $\Delta P_f - q_b$  di figura 2 illustra questo modo di procedere. I punti in figura 2 rappresentano i valori determinati  $\Delta P_i$  di  $\Delta P_f$  in funzione della portata della pompa sangue  $q_b$ . La retta che interpola i vari punti è la rappresentazione grafica della relazione matematica lineare che lega  $\Delta P_f$  con  $q_b$ . Il metodo di interpolazione può essere un qualunque metodo conosciuto di interpolazione lineare. La retta di interpolazione interseca l'asse orizzontale ( $q_b$ ) in  $q_a$  e l'asse verticale ( $\Delta P_f$ ) in  $R_f q_a$ .
- 20

- Un altro modo per calcolare  $q_a$  e  $R_f$  è basato sulla descrizione della relazione fra  $q_b$  a  $\Delta P_f$  attraverso una relazione matematica non lineare (ad esempio una relazione polinomica di grado superiore ad uno), ricavata dal processore con un metodo di interpolazione utilizzando i valori immagazzinati in memoria  $q_{bi}$ ,
- 25



$P_{afi}$  e  $P_{vfi}$ . Dopo aver ricavato questa relazione non lineare, il valore assunto da  $q_b$  a  $\Delta P_f = 0$  si assume uguale alla portata  $q_a$  dell'accesso vascolare. Il valore di  $q_a$  così determinato si immagazzina in memoria. Inoltre il processore calcola il valore assunto da  $\Delta P_f$  a  $q_b = 0$  sempre utilizzando la suddetta equazione non lineare. Il valore di  $\Delta P_f$  a  $q_b = 0$  si assume uguale al prodotto di  $R_f q_a$ . A questo punto, utilizzando il  
5 valore in precedenza immagazzinato di  $q_a$  è possibile calcolare, con un semplice quoziente, il valore di  $R_f$ . Questo valore rappresenta, nel caso specifico, il valore della resistenza idraulica  $R_f$  nel punto  $q_b = 0$  (cioè in corrispondenza di una portata nulla di sangue nel circuito extracorporeo).

Al punto c., la portata della pompa sangue è variata da  $q_{b1}$  a  $q_{b2}$  in modo che, in conseguenza della variazione di portata  $q_{b2} - q_{b1}$ , la differenza di pressione  $\Delta P_f = P_{af} - P_{vf}$  vari in valore assoluto in modo  
10 significativo e sufficiente per essere apprezzato (ad esempio almeno 2 mmHg), cioè in modo che

$$|\Delta P_{f1} - \Delta P_{f2}| \geq 2 \text{ mmHg},$$

ove

$$\Delta P_{f1} = P_{af1} - P_{vf1} \text{ e}$$

$$\Delta P_{f2} = P_{af2} - P_{vf2}$$

15 Lo stesso dicasi per ogni variazione di portata da  $q_{bi}$  a  $q_{b(i+1)}$ .

I valori di  $q_{bi}$  sono scelti in modo che la differenza fra il valore minimo e il valore massimo di  $q_{bi}$  non ecceda un valore predefinito (ad esempio circa 600 ml/min) in modo da poter considerare nel calcolo con buona approssimazione costanti  $q_a$  e  $R_f$ .

Al punto c. la portata di ultrafiltrazione  $q_{uf}$  è mantenuta costante = 0.

20 Al punto j. la resistenza  $R_v$  è calcolata assumendo  $q_{uf} = 0$ . La  $R_v$  immagazzinata in memoria può essere una delle  $R_{vi}$  stimate oppure il valore medio delle  $R_{vi}$  stimate.

$$R_{vi} = \frac{P_{vfi} - P_v}{q_a}$$

Al punto l. La resistenza  $R_d$  immagazzinata in memoria può essere una delle  $R_{di}$  calcolate con l'equazione (1), oppure il valore medio delle  $R_{di}$  calcolate.

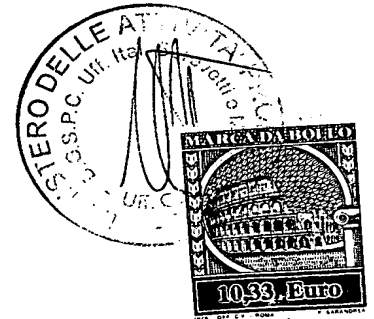


$$R_{di} = \frac{P_a - P_{afi}}{q_a}$$

**Seconda procedura di monitoraggio.**

In questo secondo modo operativo  $q_{uf}$  è variata a  $q_b = \text{costante}$  (diversa da zero), mentre  $P_{am}$  e  $P_{vm}$  sono misurate.

- 5 Di seguito il modo operativo è descritto passo per passo.
- a. Determinare i valori  $P_{af1}$  e  $P_{vf1}$  della pressione arteriosa e, rispettivamente, venosa nell'accesso vascolare (fistola) ad una portata di ultrafiltrazione nota  $q_{uf1}$  ad un prestabilito valore noto  $q_b$  di portata della pompa sangue.
  - b. Immagazzinare in memoria i valori  $q_{uf1}$ ,  $P_{af1}$  e  $P_{vf1}$ .
  - 10 c. Variare la portata di ultrafiltrazione ad un valore noto  $q_{uf2}$ . Nel contempo la portata  $q_b$  della pompa sangue è mantenuta costante ed uguale alla portata iniziale di cui al punto a..
  - d. Mantenere la portata della pompa di ultrafiltrazione al valore  $q_{uf2}$  per un determinato periodo di tempo (ad esempio circa dieci secondi) per stabilizzare il sistema.
  - e. Determinare i valori  $P_{af2}$  e  $P_{vf2}$  della pressione arteriosa e, rispettivamente, venosa nell'accesso vascolare (fistola) alla portata di ultrafiltrazione  $q_{uf2}$  della pompa sangue.
  - 15 f. Immagazzinare in memoria i valori  $q_{uf2}$ ,  $P_{af2}$  e  $P_{vf2}$ .
  - g. I passi c-f possono essere ripetuti per un desiderato numero di volte in modo da immagazzinare in memoria una serie di valori  $q_{ufi}$ ,  $P_{afi}$ ,  $P_{vfi}$ , con  $i = 1, 2, 3, \dots, N$ , ove  $N$  è un numero intero maggiore di 1.
  - 20 h. Calcolare  $q_a$  e  $R_v$  utilizzando i valori immagazzinati in memoria e il modello matematico definito dall'equazione
$$P_{vf} - P_v = R_v \cdot (q_a - q_{uf})$$
  - i. Immagazzinare in memoria i valori calcolati di  $R_v$  e  $q_a$ .
  - j. Calcolare  $R_f$  utilizzando almeno una parte dei valori immagazzinati in memoria e il modello
  - 25 matematico espresso dall'equazione



$$P_{af} - P_{vf} = R_f \cdot (q_a - q_b)$$

k. Immagazzinare in memoria il valore calcolato di  $R_f$ .

l. Calcolare  $R_d$  utilizzando almeno una parte dei valori immagazzinati in memoria e il modello matematico espresso dall'equazione

$$5 \quad q_a = \frac{P_a - P_{af}}{R_d}$$

m. Immagazzinare in memoria il valore calcolato di  $R_d$ .

Al punto c., la portata di ultrafiltrazione è variata da  $q_{uf1}$  a  $q_{uf2}$  in modo che, in conseguenza della variazione di portata  $q_{uf2} - q_{uf1}$ , la differenza di pressione  $\Delta P_{vf} = P_{vf} - P_v$  vari in valore assoluto in modo significativo e sufficiente per essere apprezzato (ad esempio almeno 3 mmHg), cioè in modo che

$$10 \quad |\Delta P_{vf1} - \Delta P_{vf2}| \geq 3 \text{ mmHg},$$

ove

$$\Delta P_{vf1} = P_{vf1} - P_v \text{ e}$$

$$\Delta P_{vf2} = P_{vf2} - P_v$$

Lo stesso dicasi per ogni variazione di portata da  $q_{ufi}$  a  $q_{uf(i+1)}$ .

15 Al punto c. la portata del sangue nel circuito extracorporeo  $q_b$  è mantenuta costante ad un valore noto non nullo.

Al punto h., il calcolo di  $R_v$  e  $q_a$  è effettuato nel modo seguente. I valori immagazzinati in memoria  $q_{ufi}$ ,  $P_{afi}$  e  $P_{vfi}$ , con  $i = 1, 2, \dots, N$  (con  $N \geq 2$ ), vengono introdotti nell'equazione

$$P_{vf} - P_v = R_v \cdot (q_a - q_{uf})$$

20 in modo da ottenere un sistema di  $N$  equazioni con 2 incognite  $q_a$  e  $R_v$ .

$$P_{vf1} - P_v = R_v \cdot (q_a - q_{uf1})$$

$$P_{vf2} - P_v = R_v \cdot (q_a - q_{uf2})$$

...

$$P_{vfN} - P_v = R_v \cdot (q_a - q_{ufN})$$

25 Tali incognite  $q_a$  e  $R_v$  possono essere determinate mediante il calcolo della soluzione ottimale del sistema





di equazioni sopra indicato.

Se  $N = 2$  il sistema ha una soluzione analitica.

Se  $N > 2$  le due incognite  $q_a$  e  $R_v$  sono determinabili con un algoritmo di ottimizzazione.

Una via di calcolo utilizzabile è la seguente. Utilizzando i valori immagazzinati in memoria  $q_{ufi}$  e  $P_{vfi}$  il  
5 processore determina, mediante un algoritmo di interpolazione matematica precedentemente  
immagazzinato in memoria, un'equazione lineare che approssima la relazione fra  $\Delta P_{vf}$  e  $q_{uf}$  ove  $\Delta P_{vf} =$   
 $P_{vf} - P_v$ . Dopodiché si calcola il valore assunto da  $q_{uf}$  a  $P_{vf} - P_v = 0$  utilizzando l'equazione lineare  
determinata in precedenza. Il valore di  $q_{uf}$  a  $\Delta P_{vf} = 0$  si assume uguale alla portata  $q_a$  dell'accesso  
vascolare. Il valore di  $q_a$  così determinato si immagazzina in memoria. Inoltre il processore calcola il  
10 valore assunto da  $\Delta P_{vf}$  a  $q_{uf} = 0$  sempre utilizzando la suddetta equazione lineare. Il valore di  $\Delta P_{vf}$  a  $q_{uf} =$   
 $0$  si assume uguale al prodotto di  $R_v \cdot q_a$ . A questo punto, utilizzando il valore in precedenza  
immagazzinato di  $q_a$  è possibile calcolare, con un semplice quoziente, il valore di  $R_v$ .

Il grafico di  $\Delta P_{vf}$  in funzione di  $q_{uf}$  di figura 5 illustra questo modo di procedere. I punti in figura 5  
rappresentano i valori determinati  $\Delta P_{vfi} = P_{vfi} - P_v$  di  $\Delta P_{vf}$  in funzione della portata di ultrafiltrazione  $q_{uf}$ . La  
15 retta che interpola i vari punti è la rappresentazione grafica della relazione matematica lineare che lega  
 $\Delta P_{vf}$  con  $q_{uf}$ . Il metodo di interpolazione può essere un qualunque metodo conosciuto di interpolazione  
lineare. La retta di interpolazione interseca l'asse orizzontale di  $q_{uf}$  in  $q_a$  e l'asse verticale di  $\Delta P_{vf}$  in  $R_v \cdot q_a$ .  
Al punto j. (determinazione di  $R_i$ ) si procede nel modo seguente. Per ciascuno dei valori stimati di  $P_{afi}$  e  
 $P_{vfi}$ , si calcola un corrispondente valore di  $R_{fi}$  utilizzando l'equazione sopra indicata, dalla quale risulta:

20 
$$R_{fi} = \frac{P_{afi} - P_{vfi}}{q_a - q_{b1}}$$

Il valore di  $R_i$  immagazzinato in memoria al punto k. può essere uno dei valori calcolati  $R_{fi}$  oppure il valore  
medio dei valori  $R_{fi}$ .

Al punto l. (determinazione di  $R_d$ ) si procede nel modo seguente. Per ciascuno dei valori stimati di  $P_{afi}$  si  
calcola un corrispondente valore di  $R_{di}$  utilizzando l'equazione sopra indicata:



$$R_{di} = \frac{P_a - P_{afi}}{q_a}$$

Il valore di  $R_d$  immagazzinato in memoria al punto I. può essere uno dei valori calcolati  $R_{di}$  oppure il valore medio dei valori  $R_{di}$ .

**Terza procedura di monitoraggio.**

- 5 Le equazioni che definiscono il modello matematico dell'accesso vascolare impiegato in precedenza:

$$q_a = \frac{P_a - P_{af}}{R_d}$$

$$P_{af} - P_{vf} = R_f \cdot (q_a - q_b)$$

$$P_{vf} - P_v = R_v \cdot (q_a - q_{uf})$$

possono essere riformulate in modo da evidenziare la dipendenza di  $P_{af}$  e  $P_{vf}$  da  $P_a$ ,  $q_b$ ,  $q_{uf}$  e  $P_v$  attraverso

- 10 i parametri sconosciuti  $R_d$ ,  $R_f$  e  $R_v$ . Le equazioni riformulate sono le seguenti.

$$P_{af} = \frac{R_f + R_v}{R_d + R_f + R_v} \cdot P_a - \frac{R_d \cdot R_f}{R_d + R_f + R_v} \cdot q_b - \frac{R_d \cdot R_v}{R_d + R_f + R_v} \cdot q_{uf} + \frac{R_d}{R_d + R_f + R_v} \cdot P_v$$

$$P_{vf} = \frac{R_v}{R_d + R_f + R_v} \cdot P_a + \frac{R_f \cdot R_v}{R_d + R_f + R_v} \cdot q_b - \frac{R_v \cdot (R_d + R_f)}{R_d + R_f + R_v} \cdot q_{uf} + \frac{R_d + R_f}{R_d + R_f + R_v} \cdot P_v$$

Tali equazioni possono essere riscritte come riportato di seguito.

$$P_{af} = c_{a0} \cdot P_a + c_{a1} \cdot q_b + c_{a2} \cdot q_{uf} + (1 - c_{a0}) \cdot P_v$$

$$15 \quad P_{vf} = c_{v0} \cdot P_a + c_{v1} \cdot q_b + c_{v2} \cdot q_{uf} + (1 - c_{v0}) \cdot P_v$$

in cui:

$$c_{a0} = \frac{R_f + R_v}{R_d + R_f + R_v} \quad c_{a1} = -\frac{R_d \cdot R_f}{R_d + R_f + R_v} \quad c_{a2} = -\frac{R_d \cdot R_v}{R_d + R_f + R_v}$$

$$c_{v0} = \frac{R_v}{R_d + R_f + R_v} \quad c_{v1} = \frac{R_f \cdot R_v}{R_d + R_f + R_v} \quad c_{v2} = -\frac{R_v \cdot (R_d + R_f)}{R_d + R_f + R_v}$$

- Il terzo modo operativo (così come i successivi quarto e quinto modi operativi) calcola almeno una parte  
20 dei coefficienti  $c_{a0}$ ,  $c_{a1}$ ,  $c_{a2}$  e  $c_{v0}$ ,  $c_{v1}$ ,  $c_{v2}$  e da questi ricava  $R_d$ ,  $R_f$  e  $R_v$ . Il calcolo dei coefficienti è realizzato a partire dalla conoscenza di uno o più valori per ciascuna delle seguenti grandezze:  $P_a$ ,  $q_b$ ,  $q_{uf}$ ,  $P_v$ ,  $P_{af}$  e



*[Handwritten signature]*

$P_{vf}$ . Le grandezze  $P_a$ ,  $q_b$ ,  $q_{uf}$ ,  $P_v$  sono conosciute mediante misurazioni. Le grandezze  $P_{af}$  e  $P_{vf}$  sono conosciute mediante misurazioni dirette delle pressioni nell'accesso vascolare, oppure mediante un processo di calcolo a partire dalle misurazioni delle pressioni in macchina  $P_{am}$  e  $P_{vm}$ .

Essendo il numero di coefficienti  $c_{a0}$ ,  $c_{a1}$ ,  $c_{a2}$ ,  $c_{v0}$ ,  $c_{v1}$ ,  $c_{v2}$  maggiore del numero delle resistenze  $R_d$ ,  $R_f$  e  $R_v$ ,  
5 esiste una molteplicità di relazioni fra i coefficienti e le resistenze. In generale, la conoscenza di tre coefficienti consente di determinare le resistenze.

Nel terzo modo operativo è previsto di variare entrambe le portate  $q_b$  e  $q_{uf}$  e di misurare la pressione arteriosa in macchina  $P_{am}$ , dalla quale ricavare la pressione arteriosa nell'accesso vascolare  $P_{af}$ .

Secondo una specifica versione realizzativa in una prima fase è misurata la pressione  $P_{am}$  alle portate  $q_b$   
10 = 0 e  $q_{uf} = 0$ ; in una seconda fase è misurata la pressione  $P_{am}$  alle portate  $q_b \neq 0$  e  $q_{uf} = 0$ ; in una terza fase è misurata la pressione  $P_{am}$  alle portate  $q_b \neq 0$  e  $q_{uf} \neq 0$ .

Più in generale, è previsto di variare  $q_b$  a  $q_{uf} = \text{costante}$  (ad esempio = 0) e di misurare  $P_{am}$  a diversi valori di  $q_b$ . In seguito è previsto di variare  $q_{uf}$  a  $q_b = \text{costante}$  (ad esempio  $\neq 0$ ) e di misurare  $P_{am}$  a diversi valori di  $q_{uf}$ .

15 In questo terzo modo operativo viene utilizzato un modello matematico dell'accesso vascolare rappresentato da una sola equazione:

$$P_{af} = c_{a0} \cdot P_a + c_{a1} \cdot q_b + c_{a2} \cdot q_{uf} + (1 - c_{a0}) \cdot P_v$$

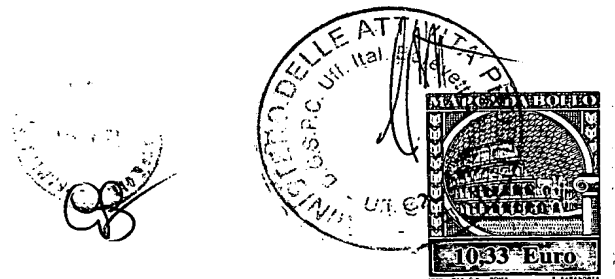
dalla quale sono ricavabili i coefficienti  $c_{a0}$ ,  $c_{a1}$ ,  $c_{a2}$  che da soli sono già sufficienti per il calcolo delle tre resistenze  $R_d$ ,  $R_f$ ,  $R_v$ .

20 In questo terzo modo operativo è previsto di prendere almeno una misura della pressione arteriosa del paziente  $P_a$ . Inoltre si assume la pressione venosa distale  $P_v$  uguale a zero; per questo l'equazione utilizzata risulta semplificata nella seguente:

$$P_{af} = c_{a0} \cdot P_a + c_{a1} \cdot q_b + c_{a2} \cdot q_{uf}$$

Il terzo modo operativo è descritto di seguito passo per passo.

25 a. Determinare i valori  $P_{af0}$  della pressione arteriosa nell'accesso vascolare (fistola) e della pressione



arteriosa sistemica del paziente  $P_{a0}$  ad una portata di ultrafiltrazione nota  $q_{uf1}=0$  ad un valore noto  $q_b = 0$  di portata della pompa sangue.

b. Immagazzinare in memoria i valori  $P_{a0}$  e  $P_{af0}$ .

c. Calcolare  $c_{a0}$  mediante l'equazione

5 
$$c_{a0} = \frac{P_{af0}}{P_{a0}}$$

d. Immagazzinare in memoria il valore  $c_{a0}$ .

e. Variare la portata di sangue  $q_b$  ad un valore noto  $q_{b1}$ . Nel contempo la portata  $q_{uf}$  di ultrafiltrazione è mantenuta costante ed uguale alla portata di cui al punto a. ( $=0$ ).

10 f. Determinare i valori  $P_{af1}$  e  $P_{a1}$  della pressione arteriosa nell'accesso vascolare (fistola) e, rispettivamente, del paziente alla portata  $q_{b1}$  della pompa sangue.

g. Immagazzinare in memoria i valori  $q_{b1}$ ,  $P_{af1}$  e  $P_{a1}$ .

h. I passi d-f possono essere ripetuti per un desiderato numero di volte in modo da immagazzinare in memoria una serie di valori  $q_{bi}$ ,  $P_{afi}$ ,  $P_{ai}$ , con  $i = 1, 2, 3, \dots, N$ , ove  $N$  è un numero intero maggiore o uguale a 1.

15 i. Determinare  $c_{a1}$  risolvendo il sistema di equazioni:

$$P_{afi} - c_{a0} \cdot P_{ai} = c_{a1} \cdot q_{bi}$$

con  $i = 1, \dots, N$  ( $N \geq 1$ )

Se  $N=1$  basta risolvere un'equazione lineare ad un'incognita.

20 Se  $N>1$  il valore di  $c_{a1}$  è trovato mediante un algoritmo di ottimizzazione che determina la soluzione ottimale per il sistema suddetto. Il valore cercato può essere il valore di  $c_{a1}$  che minimizza l'errore fra i valori di  $P_{af}$  calcolati con il suddetto sistema di equazioni,  $P_{afi}^*$ , ove l'asterisco \* indica che si tratta di un valore calcolato, e i valori di  $P_{afi}$  determinati mediante misurazione di una pressione correlata con  $P_{af}$ . L'algoritmo di ottimizzazione può essere, ad esempio, un algoritmo di regressione lineare.

25 j. Immagazzinare in memoria il valore  $c_{a1}$ .



- k. Variare la portata di ultrafiltrazione ad un valore noto  $q_{uf1}$  diverso da zero. Nello stesso tempo la portata sangue  $q_b$  ha un valore noto  $q_{bk}$  diverso da zero.
- l. Determinare i valori  $P_{af1}$  e  $P_{a1}$  della pressione arteriosa nell'accesso vascolare (fistola) e, rispettivamente, del paziente alla portata  $q_{uf1}$  di ultrafiltrazione.
- 5 m. Immagazzinare in memoria i valori  $q_{bk}$ ,  $q_{uf1}$ ,  $P_{af1}$  e  $P_{a1}$ .
- n. I passi k-m possono essere ripetuti per un desiderato numero di volte in modo da immagazzinare in memoria una serie di valori  $q_{ufj}$ ,  $P_{afj}$ ,  $P_{aj}$ , con  $j = 1, 2, \dots, M$ , ove  $M$  è un numero intero maggiore o uguale a 1.
- o. Determinare  $c_{a2}$  resolvendo il sistema di equazioni
- 10 
$$P_{afj} - c_{a0} \cdot P_{aj} - c_{a1} \cdot q_{bk} = c_{a2} \cdot q_{ufj}$$
  
con  $j = 1, 2, \dots, M$  ( $M \geq 1$ )

Se  $M=1$  basta risolvere un'equazione lineare ad un'incognita.

- Se  $M>1$  il valore di  $c_{a2}$  è trovato mediante un algoritmo di ottimizzazione che determina la soluzione ottimale per il sistema suddetto. Il valore cercato può essere il valore di  $c_{a2}$  che minimizza l'errore fra i valori di  $P_{af}$  calcolati con il sistema di equazioni  $P_{afj}^*$ , ove l'asterisco \* indica che si tratta di un valore calcolato, e i valori di  $P_{afj}$  determinati mediante misurazione di una pressione correlata con  $P_{af}$ . L'algoritmo di ottimizzazione può essere, ad esempio, un algoritmo di regressione lineare (come al punto i. precedente).
- 15

- p. Immagazzinare il valore determinato di  $c_{a2}$ .
- 20 q. Determinare  $R_f$ ,  $R_v$  e  $R_d$  resolvendo il seguente sistema di equazioni che esprimono la relazione fra  $c_{a0}$ ,  $c_{a1}$ ,  $c_{a2}$  e  $R_d$ ,  $R_f$ ,  $R_v$ .

$$R_f = -c_{a1} \cdot \left( 1 + \frac{1}{1/c_{a0} - 1} \right)$$
$$R_v = -c_{a2} \cdot \left( 1 + \frac{1}{1/c_{a0} - 1} \right)$$
$$R_d = (1/c_{a0} - 1) \cdot (R_f + R_v)$$



Il valore della resistenza  $R_f$  può essere determinato già al passo j. in cui conosco sia  $c_{a0}$  che  $c_{a1}$ .

- r. Immagazzinare in memoria i valori prima determinati di  $R_f$ ,  $R_v$  e  $R_d$ .
- s. Determinare  $q_a$  utilizzando una delle equazioni del modello matematico dell'accesso vascolare, ad esempio l'equazione

5 
$$q_a = \frac{P_a - P_{af}}{R_d}$$

- t. Immagazzinare in memoria il valore calcolato di  $q_a$ .

Nei passi da l. a n. è possibile omettere l'operazione di misurare  $P_{aj}$ ; in questo caso i valori memorizzati ed utilizzati per il calcolo sono gli stessi valori  $P_{ai}$  valutati in precedenza al punto h. a  $q_b = q_{b1}$  e  $q_{uf} = 0$ , oppure al punto a. a  $q_b = 0$  e  $q_{uf} = 0$ .

10 **Quarta procedura di monitoraggio.**

Variare  $q_b$  a  $q_{uf} = \text{costante}$  (ad esempio uguale a zero) e misurare  $P_{am}$  e  $P_{vm}$ .

- Anche in questo caso è calcolata almeno una parte dei coefficienti  $c_{a0}$ ,  $c_{a1}$ ,  $c_{a2}$  e  $c_{v0}$ ,  $c_{v1}$ ,  $c_{v2}$  dai quali si ricava  $R_d$ ,  $R_f$  e  $R_v$ . Il calcolo dei coefficienti è realizzato a partire dalla conoscenza di uno o più valori per ciascuna delle seguenti grandezze:  $P_a$ ,  $q_b$ ,  $q_{uf}$ ,  $P_v$ ,  $P_{af}$  e  $P_{vf}$ . Le grandezze  $P_a$ ,  $q_b$ ,  $q_{uf}$ ,  $P_v$  sono conosciute mediante misurazioni. Le grandezze  $P_{af}$  e  $P_{vf}$  sono conosciute mediante misurazioni dirette delle pressioni nell'accesso vascolare, oppure mediante un processo di calcolo che utilizza i valori misurati delle pressioni  $P_{am}$  e  $P_{vm}$  nel circuito extracorporeo.

- Nel quarto modo operativo le misure sono prese a  $q_{uf}=0$  ed è utilizzato un modello matematico che comprende entrambe le equazioni di  $P_{af}$  e  $P_{vf}$  che pertanto in questo caso risultano semplificate nella seguente formulazione:

20 
$$P_{af} = c_{a0} \cdot P_a + c_{a1} \cdot q_b + (1 - c_{a0}) \cdot P_v$$
$$P_{vf} = c_{v0} \cdot P_a + c_{v1} \cdot q_b + (1 - c_{v0}) \cdot P_v$$

Nel quarto modo operativo il processore determina i quattro coefficienti  $c_{a0}$ ,  $c_{a1}$ ,  $c_{v0}$ , e  $c_{v1}$  e da questi calcola le tre resistenze  $R_d$ ,  $R_v$ ,  $R_f$ .

- 25 Nel quarto modo operativo sono determinate le pressioni  $P_{af}$  e  $P_{vf}$  nell'accesso vascolare, o mediante



misura diretta o mediante misura delle pressioni  $P_{am}$  e  $P_{vm}$  nel circuito extracorporeo e calcolo di  $P_{af}$  e  $P_{vf}$  mediante un modello matematico. Le pressioni  $P_{af}$  e  $P_{vf}$  sono determinate a differenti valori della portata sangue  $q_b$ . Nel quarto modo operativo, anche le pressioni arteriosa e venosa del paziente  $P_a$  e  $P_v$  sono tenute in considerazione nel calcolo dei coefficienti.

- 5 Essendo i coefficienti  $c_{a0}$ ,  $c_{a1}$ ,  $c_{v0}$ , e  $c_{v1}$  in numero maggiore delle resistenze  $R_d$ ,  $R_f$  e  $R_v$ , esiste una molteplicità di relazioni fra i coefficienti e le resistenze. In generale, la conoscenza di tre coefficienti consente di determinare le resistenze. È stato riscontrato che la determinazione più precisa delle resistenze  $R_d$ ,  $R_f$  e  $R_v$  è ottenuta mediante l'impiego dei tre coefficienti  $c_{a0}$ ,  $c_{a1}$ , and  $c_{v0}$ .

Di seguito il quarto modo operativo è descritto passo per passo.

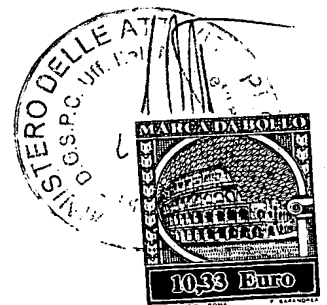
- 10 a. Determinare le pressioni  $P_{af}$ ,  $P_{vf}$ ,  $P_a$ , e  $P_v$  con la portata sangue e la portata di ultrafiltrazione entrambe nulle ( $q_b = 0$  e  $q_{uf} = 0$ ).
- b. I valori così determinati,  $P_{af0}$ ,  $P_{vf0}$ ,  $P_{a0}$  e  $P_{v0}$ , sono immagazzinati in memoria.
- c. Il processore calcola  $c_{a0}$  e  $c_{v0}$  mediante le equazioni:

15 
$$c_{a0} = \frac{P_{af0} - P_{v0}}{P_{a0} - P_{v0}}$$
$$c_{v0} = \frac{P_{vf0} - P_{v0}}{P_{a0} - P_{v0}}$$

- d. Variare la portata sangue ad un valore noto  $q_b = q_{b1} \neq 0$ .
- e. Determinare almeno un valore di  $P_{af}$ ,  $P_{vf}$ ,  $P_a$  e  $P_v$  quando  $q_b = q_{b1}$ .
- f. Immagazzinare in memoria i valori  $P_{af1}$ ,  $P_{vf1}$ ,  $P_{a1}$  e  $P_{v1}$  prima determinati.
- g. Ripetere i passi da d. a f. per un numero prestabilito N di volte in modo da ricavare una serie di
- 20 valori  $q_{bi}$ ,  $P_{afi}$ ,  $P_{vfi}$ ,  $P_{ai}$  e  $P_{vi}$  con  $i = 1, 2, \dots, N$  ( $N \geq 1$ ).
- h. Calcolare  $c_{a1}$  come soluzione del sistema di equazioni

$$P_{afi} - c_{a0} \cdot P_{ai} - (1 - c_{a0}) \cdot P_{vi} = c_{a1} \cdot q_{bi}$$

Se  $N = 1$  la soluzione è immediata. Se  $N > 1$  la soluzione è ottenibile con un algoritmo di ottimizzazione, come ad esempio un algoritmo di regressione lineare.



- i. Immagazzinare in memoria il valore di  $c_{a1}$ .  
j. Determinare le resistenze  $R_d$ ,  $R_f$ , e  $R_v$  resolvendo le seguenti equazioni che esprimono la relazione fra  $c_{a0}$ ,  $c_{a1}$ ,  $c_{v0}$  e  $R_d$ ,  $R_f$ ,  $R_v$ :

$$R_d = \frac{c_{a1}}{c_{v0} - c_{a0}}$$

$$R_f = \frac{c_{a1}}{c_{a0} - 1}$$

$$R_v = \frac{c_{a1} \cdot c_{v0}}{(c_{a0} - c_{v0}) \cdot (c_{a0} - 1)}$$

- k. Immagazzinare in memoria i valori  $R_d$ ,  $R_f$ , e  $R_v$  sopra determinati.  
l. Determinare la portata dell'accesso vascolare  $q_a$  mediante una delle equazioni del modello matematico, ad esempio la seconda:

$$P_{af} - P_{vf} = R_f \cdot (q_a - q_b)$$

Al punto e., la determinazione del valore di  $P_v$  può essere svolta secondo due modalità.

La prima consiste nel considerare  $P_v$  costante ( $P_v = P_{v0}$ ) al variare della portata del sangue  $q_b$ , ignorando quindi le variazioni nella pressione venosa  $P_v$  che in realtà avvengono durante le varie fasi operative.

Conseguentemente il sistema di equazioni di cui al punto h. può essere riscritto nel modo seguente:

$$P_{afi} - c_{a0} \cdot P_{ai} - (1 - c_{a0}) \cdot P_{v0} = c_{a1} \cdot q_{bi}$$

La seconda modalità consiste nel considerare le variazioni di  $P_v$  proporzionali alle variazioni della pressione arteriosa  $P_a$ , perciò:

$$P_{vi} = P_{v0} \cdot \frac{P_{ai}}{P_{a0}}$$

Ciò equivale ad assumere costanti le resistenze  $R_d$ ,  $R_f$  e  $R_v$  al variare di  $q_b$ .

- 20 In questo caso l'equazione di cui al punto h. risulta:

$$P_{afi} - c_{a0} \cdot P_{ai} - (1 - c_{a0}) \cdot P_{v0} \cdot \frac{P_{ai}}{P_{a0}} = c_{a1} \cdot q_{bi}$$

Si osservi che sostituendo, nella suddetta equazione,  $c_{a0}$  con l'espressione





$$c_{a0} = \frac{P_{af0} - P_{v0}}{P_{a0} - P_{v0}}$$

di cui al punto c. del presente modo operativo, si ottiene la seguente equazione:

$$P_{afi} - \frac{P_{af0}}{P_{a0}} \cdot P_{ai} = c_{a1} \cdot q_{bi}$$

che è la stessa equazione già vista in precedenza al punto i. del terzo modo operativo, in cui era stato  
5 trascurato il contributo di  $P_v$ .

**Quinta procedura di monitoraggio.**

Il quinto modo operativo è analogo al terzo, con la differenza che, anziché determinare  $P_{af}$ , viene  
determinata  $P_{vf}$ . In sintesi, il quinto modo operativo consiste nel variare la portata sangue  $q_b$  mantenendo  
costante la portata di ultrafiltrazione  $q_{uf}$ , nel variare la portata di ultrafiltrazione  $q_{uf}$  mantenendo costante la  
10 portata sangue  $q_b$ , e nel determinare la pressione venosa nell'accesso vascolare  $P_{vf}$  a vari valori delle  
suddette portate. Il processore determina le resistenze  $R_d$ ,  $R_f$  e  $R_v$  e la portata  $q_a$  nell'accesso vascolare  
mediante il calcolo dei coefficienti  $c_{v0}$ ,  $c_{v1}$ ,  $c_{v2}$  utilizzando l'equazione

$$P_{vf} = c_{v0} \cdot P_a + c_{v1} \cdot q_b + c_{v2} \cdot q_{uf} + (1 - c_{v0}) \cdot P_v$$

e le fasi operative analoghe al terzo modo operativo.

- 15 Le resistenze sono poi calcolate risolvendo il seguente sistema di equazioni:

$$c_{v0} = \frac{R_v}{R_d + R_f + R_v}$$

$$c_{v1} = \frac{R_f \cdot R_v}{R_d + R_f + R_v}$$

$$c_{v2} = -\frac{R_v \cdot (R_d + R_f)}{R_d + R_f + R_v}$$

La portata dell'accesso vascolare  $q_a$  è calcolata come nel terzo modo operativo.

- 20 Si osservi che, mediante la seconda procedura di monitoraggio, è possibile ricavare  $q_a$  e  $R_v$  determinando  
due o più valori della sola pressione venosa ( $P_{vm}$  in macchina o  $P_{vf}$  in fistola), utilizzando l'equazione

$$P_{vf} - P_v = R_v \cdot (q_a - q_{uf})$$



mentre per calcolare i valori di  $R_f$  e  $R_d$  sono utilizzati anche i valori della pressione arteriosa ( $P_{am}$  o  $P_{af}$ ) e le altre due equazioni del modello matematico:

$$q_a = \frac{P_a - P_{af}}{R_d} \quad \text{e} \quad P_{af} - P_{vf} = R_f \cdot (q_a - q_b).$$

In modo analogo è possibile prevedere una ulteriore procedura di monitoraggio in base alla quale sono  
5 ricavati i valori di  $q_a$  e  $R_d$  determinando due o più valori della sola pressione arteriosa ( $P_{am}$  in macchina o  $P_{af}$  in fistola), utilizzando l'equazione

$$q_a = \frac{P_a - P_{af}}{R_d}$$

mentre per calcolare i valori di  $R_f$  e  $R_v$  sono utilizzati anche i valori della pressione venosa ( $P_{vm}$  o  $P_{vf}$ ) e le altre due equazioni del modello matematico:

10 
$$P_{vf} - P_v = R_v \cdot (q_a - q_{uf}) \quad \text{e} \quad P_{af} - P_{vf} = R_f \cdot (q_a - q_b).$$

In tutte le modalità operative sopra descritte le misurazioni sono prese con il sistema in condizioni stazionarie. Per esempio, le varie misure sono prese dopo un certo intervallo di tempo (ad esempio di circa 10 secondi) dopo che la portata del sangue o la portata di ultrafiltrazione è stata variata.

Di seguito sono riportati due esempi numerici di applicazione dell'invenzione.

15 **Primo esempio.**

In questo esempio viene utilizzata la prima modalità di monitoraggio sopra descritta, applicata alla apparecchiatura di figura 1.

Sono state prese le misure dirette di pressione  $P_a$ ,  $P_{af}$ ,  $P_{vf}$  a differenti valori di portata  $q_b$ . Le misure rilevate sono riportate nella seguente tabella.

20

$q_b$	$P_a$	$P_{af}$	$P_{vf}$	$\Delta P_f$
(ml/min)	(mmHg)	(mmHg)	(mmHg)	(mmHg)
300	100	51	42	9
200		52	41	11



100	54	40	14
400	51	42	9
500	50	43	7

L'equazione della retta che interpola i punti  $\Delta P_f$  (nel diagramma  $\Delta P_f$  in funzione di  $q_b$ ) è la seguente (vedasi figura 4):

$$\Delta P_f = 0.016 \cdot (925 - q_b)$$

Dalla quale si ricavano i seguenti valori:

5  $R_f = 0.016 \text{ mmHg min/ml}$

$$q_a = 925 \text{ ml/min}$$

Dalla terza equazione del modello matematico utilizzato si ha (assumendo  $P_v = 0$ ) per  $q_{b1} = 300 \text{ ml/min}$ :

$$R_v = \frac{P_{vf1}}{q_a} = 0.045 \text{ mmHg min/ml}$$

Dato  $P_a = 100 \text{ mmHg}$ , per  $q_{b1} = 300 \text{ ml/min}$  si ottiene:

10  $R_d = \frac{P_a - P_{af1}}{q_a} = 0.053 \text{ mmHg min/ml}$

### Secondo esempio.

In questo secondo esempio è stata utilizzata la quarta procedura di monitoraggio.

Di seguito sono riportati i valori delle pressioni misurate per diversi valori della portata della pompa sangue.

$q_b$ (ml/min)	$P_a$ (mmHg)	$P_{af}$ (mmHg)	$P_{vf}$ (mmHg)	$P_v$ (mmHg)
0	120	62	35	0
150	118	59	37	
250	117	57	37	
350	114	53	38	

15 Da questi valori si ottiene:



$$c_{a0} = \frac{P_{af0} - P_{v0}}{P_{a0} - P_{v0}} = 0.52$$

$$c_{v0} = \frac{P_{vf0} - P_{v0}}{P_{a0} - P_{v0}} = 0.29$$

Applicando un algoritmo di regressione lineare alla seguente equazione:

$$P_{afi} - c_{a0} \cdot P_{ai} - (1 - c_{a0}) \cdot P_{v0} = c_{a1} \cdot q_{bi}$$

- 5 è stato trovato il seguente valore del coefficiente  $c_{a1}$ :

$$c_{a1} = -0.0155$$

Dopodiché sono stati trovati i seguenti valori delle resistenze:

$$R_d = 0.069 \text{ mmHg min/ml}$$

$$R_f = 0.032 \text{ mmHg min/ml}$$

- 10  $R_v = 0.042 \text{ mmHg} \cdot \text{min/ml}$

Da queste si ricava:

$$q_a = \frac{P_{af0} - P_{vf0}}{R_f} = 842 \text{ ml/min}$$

Al trovato potranno essere applicate numerose modifiche di natura pratica applicativa dei dettagli costruttivi, senza per questo uscire dall'ambito di tutela dell'idea inventiva sotto rivendicata.

15



### RIVENDICAZIONI

1. Apparecchiatura per il monitoraggio di un accesso vascolare associato ad un circuito extracorporeo di sangue, comprendente:
  - almeno una prima pompa (9; 16) predisposta per la circolazione di un fluido in almeno uno fra il  
5 circuito extracorporeo di sangue ed almeno una linea di trasporto fluido (15) cooperante con detto circuito;
  - una memoria contenente un modello matematico dell'accesso vascolare (6) comprendente:
    - o almeno un primo parametro relativo ad almeno una caratteristica ( $R_d$ ,  $R_f$ ,  $R_v$ ,  $q_a$ ,  $q_f$ ,  $q_v$ ) dell'accesso vascolare;
    - 10 o almeno un secondo parametro relativo ad almeno una caratteristica ( $P$ ) del sangue; e
    - o almeno un terzo parametro relativo alla portata ( $q_b$ ,  $q_{ut}$ ) di detto fluido posto in circolazione da detta prima pompa (9; 16);
  - una unità di controllo e di calcolo (17) collegata a detta memoria e a detta prima pompa (9; 16) e  
programmata per effettuare una procedura di monitoraggio che comprende le seguenti fasi  
15 operative:
    - o variare la portata di detta prima pompa (9; 16);
    - o ricevere dei segnali corrispondenti ai valori ( $P_{af}$ ,  $P_{am}$ ,  $P_{vf}$ ,  $P_{vm}$ ) assunti da detta caratteristica  
( $P$ ) del sangue in almeno una zona del percorso del sangue e in corrispondenza di almeno  
due valori diversi della portata ( $q_b$ ,  $q_{ut}$ ) di detta prima pompa (9; 16);
    - 20 o immagazzinare in memoria detti valori di detta caratteristica del sangue e i corrispondenti  
valori della portata di detta prima pompa (9; 16);
    - o elaborare detti valori immagazzinati in memoria mediante detto modello matematico per  
determinare almeno un valore di detta caratteristica dell'accesso vascolare.
2. Apparecchiatura secondo la rivendicazione 1, in cui detto secondo parametro è relativo ad una  
25 proprietà fisica o chimica o fisico-chimica del sangue avente una correlazione con la portata del



A large, stylized handwritten signature in black ink.

sangue stesso, detto modello matematico essendo un modello che descrive detta correlazione.

3. Apparecchiatura secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui detto primo parametro è relativo ad almeno una caratteristica fluidodinamica dell'accesso vascolare, detto modello matematico essendo un modello fluidodinamico dell'accesso vascolare.
- 5 4. Apparecchiatura secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui detto fluido è il sangue e detta prima pompa è una pompa sangue (9) predisposta per la circolazione del sangue nel circuito extracorporeo.
5. Apparecchiatura secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 3, in cui:
  - il circuito extracorporeo è collegato ad una prima camera (2) di una unità di trattamento sangue  
10 (1) avente una seconda camera (3) separata dalla prima mediante una membrana semipermeabile (4), detta seconda camera (3) avendo un'uscita collegata ad una linea di drenaggio (15) di un fluido di scarico;
  - detta prima pompa è una pompa di drenaggio (16) predisposta per la circolazione del fluido di scarico nella linea di drenaggio (15), detto fluido è il fluido di scarico, e detta linea di trasporto  
15 fluido cooperante con il circuito extracorporeo è la linea di drenaggio (15).
6. Apparecchiatura secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui detta unità di controllo e di calcolo (17) è programmata per:
  - o ricevere dei segnali corrispondenti ai valori assunti da detta caratteristica del sangue in  
almeno due zone diverse del percorso del sangue e in corrispondenza di almeno due  
20 valori diversi della portata di detta prima pompa (9; 16);
  - o immagazzinare in memoria detti valori di detta caratteristica del sangue e i corrispondenti  
valori della portata di detta prima pompa (9; 16);
  - o elaborare detti valori immagazzinati in memoria mediante detto modello matematico per  
determinare almeno un valore di detta caratteristica dell'accesso vascolare.
- 25 7. Apparecchiatura secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, comprendente almeno una



seconda pompa (9; 16) predisposta per la circolazione di un fluido nell'altro fra il circuito extracorporeo di sangue e la linea di trasporto fluido (15) cooperante con detto circuito, detto modello matematico dell'accesso vascolare (6) comprendendo almeno un quarto parametro relativo alla portata ( $q_b$ ,  $q_{ur}$ ) di detto fluido fatto circolare da detta seconda pompa.

- 5     8.     Apparecchiatura secondo la rivendicazione 7, in cui detta unità di controllo e di calcolo (17) è collegata a detta seconda pompa (9; 16), e in cui detta procedura di monitoraggio comprende inoltre le fasi di:
- variare la portata di detta seconda pompa (9; 16);
  - ricevere dei segnali corrispondenti ai valori assunti da detta caratteristica del sangue in  
10           almeno una zona del percorso del sangue e in corrispondenza di almeno due valori diversi della portata di detta seconda pompa (9; 16);
  - immagazzinare in memoria detti valori di detta caratteristica del sangue e i corrispondenti valori di detta seconda pompa;
  - elaborare detti valori immagazzinati in memoria mediante detto modello matematico per  
15           determinare almeno un valore di detta caratteristica dell'accesso vascolare.
9.     Apparecchiatura secondo la rivendicazione 7 o 8, in cui detta unità di controllo e di calcolo (17) è programmata per:
- ricevere dei segnali corrispondenti ai valori assunti da detta caratteristica del sangue in  
20           almeno due zone diverse del percorso del sangue e in corrispondenza di almeno due valori diversi della portata di detta seconda pompa (9; 16);
  - immagazzinare in memoria detti valori di detta caratteristica del sangue e i corrispondenti valori della portata di detta seconda pompa (16);
  - elaborare detti valori immagazzinati in memoria mediante detto modello matematico per determinare almeno un valore di detta caratteristica dell'accesso vascolare.
- 25     10.     Apparecchiatura secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 7 a 9, in cui l'unità di controllo e di



calcolo (17) è programmata per ricevere almeno due segnali, in corrispondenza di almeno due valori diversi della portata della prima pompa e di uno stesso valore della portata della seconda pompa.

- 5 11. Apparecchiatura secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 7 a 10, in cui l'unità di controllo e di calcolo (17) è programmata per ricevere almeno due segnali, in corrispondenza di almeno due valori diversi della portata della seconda pompa e di uno stesso valore della portata della prima pompa.
- 10 12. Apparecchiatura secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 7 a 11, in cui l'unità di controllo (17) è programmata per mantenere costante la portata della seconda pompa durante detta variazione di portata della prima pompa.
13. Apparecchiatura secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 8 a 12, in cui l'unità di controllo (17) è programmata per mantenere costante la portata della prima pompa durante detta variazione di portata della seconda pompa.
14. Apparecchiatura secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui:
- 15 - il modello matematico comprende almeno un parametro relativo ad almeno una caratteristica ( $P_a$ ,  $P_v$ ) della circolazione sistemica del paziente;
- detta unità di controllo e di calcolo (17) è predisposta per ricevere almeno un segnale corrispondente a detta caratteristica ( $P_a$ ,  $P_v$ ).
- 20 15. Apparecchiatura secondo la rivendicazione 14, in cui detta caratteristica della circolazione sistemica del paziente è la pressione arteriosa sistemica ( $P_a$ ).
16. Apparecchiatura secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui il circuito extracorporeo di sangue (5, 10) è collegato all'accesso vascolare (6) in una zona di prelievo sangue e in una zona di restituzione sangue.
- 25 17. Apparecchiatura secondo le rivendicazioni 16 e 4, in cui l'unità di controllo e di calcolo (17) è collegata ad almeno un primo sensore (8) predisposto per rilevare almeno un valore di detta

MASSIMO VILLANOVA  
INGEGNERE  
C.B.

MASSIMO VILLANOVA  
INGEGNERE



caratteristica del sangue in una zona compresa fra la zona di prelievo sangue e la pompa sangue (9), in detta zona di rilevamento essendo inclusa anche la zona di prelievo sangue, e per emettere un segnale corrispondente a detto valore.

18. Apparecchiatura secondo la rivendicazione 17, in cui il primo sensore (8) è un sensore di pressione.
19. Apparecchiatura secondo la rivendicazione 17 o 18, in cui il primo sensore (8) è predisposto per operare nel circuito extracorporeo (5, 10) a monte della pompa sangue (9).
20. Apparecchiatura secondo la rivendicazione 17 o 18, in cui il primo sensore è predisposto per operare nella zona di prelievo sangue dell'accesso vascolare.
21. Apparecchiatura secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 17 a 20, in cui l'unità di controllo e di calcolo (17) è collegata ad almeno un secondo sensore (12) predisposto per rilevare almeno un valore di detta caratteristica del sangue in una zona compresa fra la pompa sangue (9) e la zona di restituzione sangue, in detta zona di rilevamento essendo inclusa anche la zona di restituzione sangue, e per emettere un segnale corrispondente a detto valore.
22. Apparecchiatura secondo la rivendicazione 21, in cui il secondo sensore (12) è un sensore di pressione.
23. Apparecchiatura secondo la rivendicazione 21 o 22, in cui il secondo sensore (12) è predisposto per operare nel circuito extracorporeo a valle di una unità di trattamento sangue (1).
24. Apparecchiatura secondo la rivendicazione 22 o 23, in cui il secondo sensore è predisposto per operare nella zona di restituzione sangue dell'accesso vascolare.
25. Apparecchiatura secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui detto secondo parametro relativo ad almeno una caratteristica del sangue è un parametro relativo alla pressione del sangue.
26. Apparecchiatura secondo la rivendicazione 25, in cui detto secondo parametro è un parametro relativo alla pressione del sangue in una zona di prelievo dell'accesso vascolare (6).



27. Apparecchiatura secondo la rivendicazione 25 o 26, in cui detto secondo parametro è un parametro relativo alla pressione del sangue in una zona di restituzione dell'accesso vascolare (6).
28. Apparecchiatura secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui il modello  
5 matematico contenuto in memoria è un modello matematico che descrive la variazione di pressione nell'accesso vascolare (6) in funzione della portata di sangue.
29. Apparecchiatura secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui detto primo parametro è scelto nel gruppo comprendente i parametri relativi ad una o più delle seguenti  
10 caratteristiche dell'accesso vascolare: la portata ( $q_a$ ) del sangue a monte di una zona di prelievo sangue dall'accesso vascolare (6), la portata ( $q_f$ ) del sangue fra la zona di prelievo sangue ed una zona di restituzione sangue all'accesso vascolare (6), la portata ( $q_v$ ) del sangue a valle della zona di restituzione sangue, la resistenza idraulica vascolare ( $R_d$ ) a monte della zona di prelievo sangue, la resistenza idraulica vascolare ( $R_f$ ) fra la zona di prelievo sangue e la zona di restituzione sangue, la resistenza idraulica vascolare ( $R_v$ ) a valle della zona di restituzione  
15 sangue.
30. Apparecchiatura secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui il modello matematico comprende una o più delle seguenti equazioni:
- $$q_a = \frac{P_a - P_{af}}{R_d}$$
- $$P_{af} - P_{vf} = R_f \cdot (q_a - q_b)$$
- $$P_{vf} - P_v = R_v \cdot (q_a - q_{vf}).$$
- 20
31. Apparecchiatura secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui l'unità di controllo e di calcolo (17) è predisposta per ricevere i segnali corrispondenti ai valori assunti da detta caratteristica del sangue, in almeno una prima zona di rilevamento del circuito extracorporeo distante da una zona di prelievo sangue dall'accesso vascolare (6).
- 25 32. Apparecchiatura secondo la rivendicazione 31, in cui detta memoria contiene un secondo modello



- 5 matematico della variazione di detta caratteristica del sangue fra la zona di prelievo sangue e la prima zona di rilevamento; detta unità di controllo e di calcolo (17) essendo programmata per elaborare, mediante detto secondo modello matematico, i valori di detta caratteristica relativi alla prima zona di rilevamento, e per determinare almeno un valore di detta caratteristica relativo alla zona di prelievo sangue.
33. Apparecchiatura secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui l'unità di controllo e di calcolo (17) è predisposta per ricevere i segnali corrispondenti ai valori assunti da detta caratteristica del sangue, in almeno una seconda zona di rilevamento del circuito extracorporeo distante da una zona di restituzione sangue all'accesso vascolare (6).
- 10 34. Apparecchiatura secondo la rivendicazione 33, in cui detta memoria contiene un terzo modello matematico della variazione di detta caratteristica del sangue fra la zona di restituzione sangue e la seconda zona di rilevamento; detta unità di controllo e di calcolo (17) essendo programmata per elaborare, mediante detto terzo modello matematico, i valori di detta caratteristica relativi alla seconda zona di rilevamento, e per determinare almeno un valore di detta caratteristica relativo alla zona di restituzione sangue.
- 15 35. Apparecchiatura secondo la rivendicazione 32 o 33, in cui almeno uno fra detto secondo e detto terzo modello matematico comprende almeno un parametro relativo alla portata di sangue.
36. Apparecchiatura secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 32, 34, 35, in cui almeno uno fra detto secondo e detto terzo modello matematico comprende almeno un parametro relativo all'ematocrito del sangue.
- 20 37. Apparecchiatura secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 32, 34, 35, 36, in cui:
- almeno uno fra detto secondo e detto terzo modello matematico comprende almeno una serie di coefficienti, determinati sperimentalmente, caratteristici di un organo di accesso ( $N_A$ ,  $N_V$ ) impiegato per collegare, in fase di prelievo o di restituzione, il circuito extracorporeo con l'accesso vascolare
- 25 (6);



- detta memoria contiene i coefficienti caratteristici di una pluralità di organi di accesso ( $N_A$ ,  $N_V$ ) di tipologie differenti ed è predisposta per riconoscere la tipologia di organo di accesso impiegato di volta in volta e per utilizzare, in almeno uno fra detto secondo e detto terzo modello matematico, i coefficienti caratteristici della tipologia di organo di accesso riconosciuta.
- 5    **38.** Apparecchiatura secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, comprendente almeno un dispositivo, di tipo noto, collegato a detta unità di controllo e di calcolo (17), predisposto per emettere un segnale indicativo della portata di detto fluido posto in circolazione da detta prima pompa.
- 10    **39.** Apparecchiatura secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui l'unità di controllo e di calcolo (17) è programmata per:
  - ricevere ad intervalli regolari i segnali corrispondenti ai valori assunti da detta caratteristica del sangue in almeno una zona del percorso del sangue durante detta variazione di portata di detta prima pompa (9; 16);
  - valutare la variazione di detti valori;
  - 15    ○ utilizzare nella successiva elaborazione i valori assunti da detta caratteristica del sangue quando detta variazione ha superato un valore di soglia.
- 20    **40.** Apparecchiatura secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui l'unità di controllo e di calcolo (17) è programmata per:
  - ricevere ad intervalli regolari i segnali corrispondenti ai valori assunti da detta caratteristica del sangue in almeno due zone diverse del percorso del sangue durante detta variazione di portata di detta prima pompa (9; 16);
  - valutare la differenza fra la variazione di detta caratteristica del sangue rilevata in una prima zona del percorso sangue e la variazione di detta caratteristica rilevata in una seconda zona;
  - 25    ○ utilizzare nella successiva elaborazione i valori assunti da detta caratteristica del sangue quando detta differenza ha superato un valore di soglia.



41. Apparecchiatura secondo la rivendicazione 39 o 40, in cui detta caratteristica del sangue è la pressione e detto valore di soglia è di circa 2 mmHg.
42. Apparecchiatura secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui l'unità di controllo e di calcolo (17) è programmata per:
- 5 - raggiungere una situazione stazionaria dopo aver mantenuto costante la portata di ciascuna pompa per un determinato periodo di tempo;
- memorizzare ed elaborare i valori assunti da detta caratteristica del sangue in detta situazione stazionaria.
43. Apparecchiatura secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 7 a 42, in cui l'unità di controllo e di calcolo (17) è programmata per effettuare una procedura di monitoraggio che comprende le
- 10 seguenti fasi operative:
- variare la portata della prima pompa;
  - variare la portata della seconda pompa;
  - ricevere dei segnali corrispondenti ai valori assunti da detta caratteristica del sangue in
  - 15 almeno una zona del percorso del sangue, e in corrispondenza di almeno due valori diversi della portata della prima pompa e di almeno due valori diversi della portata della seconda pompa;
  - immagazzinare in memoria detti valori di detta caratteristica del sangue e i corrispondenti valori della portata della prima e della seconda pompa;
  - 20 ○ elaborare detti valori immagazzinati in memoria mediante detto modello matematico per determinare almeno un valore di detta caratteristica dell'accesso vascolare.
44. Macchina per il trattamento di sangue in un circuito extracorporeo comprendente un'apparecchiatura di monitoraggio secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 43.
45. Macchina secondo la rivendicazione 44, predisposta per effettuare uno o più dei seguenti
- 25 trattamenti:



A handwritten signature consisting of several loops and a long horizontal stroke.

- emodialisi;
  - emofiltrazione;
  - emodiafiltrazione;
  - ultrafiltrazione pura;
  - 5 - plasmaferesi.
46. Macchina secondo la rivendicazione 44 o 45, comprendente un temporizzatore collegato con l'unità di controllo (17), detta unità di controllo essendo suscettibile di eseguire detta procedura di monitoraggio almeno una volta durante il trattamento extracorporeo.
47. Macchina secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 44 a 46, in cui l'unità di controllo è  
10 predisposta per operare selettivamente secondo almeno due modalità operative:
- una prima modalità operativa in cui la procedura di monitoraggio è avviata dietro comando di un operatore;
  - una seconda modalità operativa in cui la procedura di monitoraggio è avviata automaticamente in un momento prestabilito durante il trattamento.
- 15 48. Metodo per il monitoraggio di un accesso vascolare di un circuito extracorporeo di sangue, comprendente le fasi di:
- immagazzinare in memoria almeno un modello matematico dell'accesso vascolare;
  - variare la portata di almeno un fluido che scorre in almeno uno fra il circuito extracorporeo di sangue (5, 10) ed almeno una linea di fluido (15) cooperante con detto circuito extracorporeo;
  - 20 - determinare i valori assunti da almeno una caratteristica (P) del sangue in almeno una zona del percorso del sangue e in corrispondenza di almeno due valori diversi della portata di detto fluido;
  - immagazzinare in memoria detti valori di detta caratteristica del sangue e i corrispondenti valori della portata di detto fluido;
  - determinare almeno un valore di una caratteristica ( $R_d$ ,  $R_r$ ,  $R_v$ ,  $q_a$ ,  $q_r$ ,  $q_v$ ) dell'accesso vascolare  
25 mediante detto modello matematico e detti valori memorizzati.



49. Metodo secondo la rivendicazione 48, in cui il modello matematico dell'accesso vascolare comprende:
- almeno un primo parametro relativo a detta caratteristica ( $R_d$ ,  $R_r$ ,  $R_v$ ,  $q_a$ ,  $q_r$ ,  $q_v$ ) dell'accesso vascolare;
  - 5 ○ almeno un secondo parametro relativo a detta caratteristica (P) del sangue; e
  - almeno un terzo parametro relativo alla portata ( $q_b$ ,  $q_{ur}$ ) di detto fluido che scorre in almeno uno fra detto circuito extracorporeo di sangue (5, 10) e detta linea (15) cooperante con detto circuito extracorporeo.
50. Metodo secondo la rivendicazione 48 o 49, in cui detta fase di determinare i valori di una caratteristica del sangue comprende le seguenti sottofasi:
- determinare i valori assunti da detta caratteristica del sangue in almeno una prima zona del percorso del sangue e in corrispondenza di almeno due valori diversi della portata di detto fluido;
  - determinare i valori assunti da detta caratteristica del sangue in almeno una seconda zona del percorso del sangue distante dalla prima zona, e in corrispondenza di almeno due valori diversi della portata di detto fluido.
- 15 51. Metodo secondo la rivendicazione 50, in cui detti almeno due valori diversi della portata di detto fluido, in corrispondenza dei quali sono determinati i valori assunti da detta caratteristica del sangue in detta prima zona, sono uguali ai due valori di portata in corrispondenza dei quali sono determinati i valori assunti dalla caratteristica del sangue nella seconda zona.
- 20 52. Metodo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 48 a 51, in cui:
- detta fase di variare la portata di almeno un fluido comprende le sottofasi di:
    - variare la portata di un primo fluido che scorre nel circuito extracorporeo (5; 10), e
    - variare la portata di un secondo fluido che scorre in una linea (15) collegata a detto circuito extracorporeo (5; 10);
  - 25 - detta fase di determinare i valori di almeno una caratteristica del sangue consiste nel determinare



detti valori in almeno una zona del percorso del sangue, e in corrispondenza di almeno due valori diversi della portata di detto primo fluido, e di almeno due valori diversi della portata di detto secondo fluido.

53. Metodo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 48 a 52, in cui detta fase di variare la portata di almeno un fluido consiste nel variare la portata di sangue che scorre nel circuito extracorporeo (5; 10).
54. Metodo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 48 a 53, in cui i valori assunti da detta caratteristica del sangue sono determinati in almeno due zone diverse del percorso del sangue.
55. Metodo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 48 a 54, in cui detta fase di variare la portata di almeno un fluido consiste nel variare la portata di un fluido di scarico che scorre in una linea di drenaggio (15) collegata a detto circuito extracorporeo (5; 10) per il tramite di una membrana semipermeabile (4).
56. Metodo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 48 a 55, in cui detta fase di variare la portata di almeno un fluido consiste nel variare la portata di sangue che scorre nel circuito extracorporeo (5; 10), e nel variare la portata di un fluido di scarico che scorre in una linea di drenaggio (15) collegata a detto circuito extracorporeo per il tramite di una membrana semipermeabile (4).
57. Metodo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 48 a 56, in cui il modello matematico comprende almeno un parametro relativo ad almeno una caratteristica ( $P_a$ ,  $P_v$ ) della circolazione sistemica del paziente.
58. Metodo secondo la rivendicazione 57, comprendente la fase di determinare almeno un valore di detta caratteristica ( $P_a$ ,  $P_v$ ) della circolazione sistemica del paziente, di immagazzinarlo e di utilizzarlo nella determinazione della caratteristica dell'accesso vascolare.
59. Metodo secondo la rivendicazione 57 o 58, in cui detta caratteristica della circolazione sistemica del paziente è la pressione arteriosa sistemica ( $P_a$ ).



A handwritten signature in black ink.



- 5      **60.**      Metodo per il monitoraggio di un accesso vascolare di un circuito extracorporeo di sangue, in cui il circuito extracorporeo (5; 10) è collegato ad una prima camera (2) di una unità di trattamento sangue (1) avente una seconda camera (3), che è separata dalla prima mediante una membrana semipermeabile (4), e che è dotata di un'uscita collegata ad una linea di drenaggio (15) di un fluido di scarico, detto metodo comprendendo le fasi di:
- immagazzinare in memoria un modello matematico dell'accesso vascolare (6);
  - variare la portata del fluido di scarico nella linea di drenaggio (15);
  - determinare i valori assunti da una caratteristica del sangue in almeno una zona del percorso del sangue e in corrispondenza di almeno due valori diversi della portata del fluido di scarico;
  - 10      - immagazzinare in memoria detti valori di detta caratteristica del sangue e i corrispondenti valori della portata del fluido di scarico;
  - determinare almeno un valore di detta caratteristica dell'accesso vascolare mediante detto modello matematico e detti valori memorizzati.
- 15      **61.**      Metodo secondo la rivendicazione 60, in cui i valori assunti da detta caratteristica del sangue sono determinati in almeno due zone diverse del percorso del sangue.
- 20      **62.**      Metodo per il monitoraggio di un accesso vascolare di un circuito extracorporeo di sangue, in cui il circuito extracorporeo (5; 10) è collegato ad una prima camera (2) di una unità di trattamento sangue (1) avente una seconda camera (3), che è separata dalla prima mediante una membrana semipermeabile (4), e che è dotata di un'uscita collegata ad una linea di drenaggio (15) di un fluido di scarico, detto metodo comprendendo le fasi di:
- immagazzinare in memoria un modello matematico dell'accesso vascolare (6);
  - variare la portata del fluido di scarico nella linea di drenaggio (15);
  - variare la portata del sangue nel circuito extracorporeo;
  - 25      - determinare i valori assunti da una caratteristica del sangue in almeno una zona del percorso del sangue, e in corrispondenza di almeno due valori diversi della portata del fluido di scarico e di

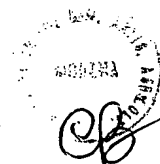


- almeno due valori diversi della portata del sangue;
- immagazzinare in memoria detti valori di detta caratteristica del sangue e i corrispondenti valori della portata del fluido di scarico e del sangue;
  - determinare almeno un valore di detta caratteristica dell'accesso vascolare mediante detto modello matematico e detti valori memorizzati.
- 5
63. Metodo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 53 a 62, in cui detto fluido di scarico è un prodotto di ultrafiltrazione che passa attraverso detta membrana semipermeabile (4).
64. Metodo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 53 a 63, in cui detta caratteristica del sangue è determinata in corrispondenza di almeno due valori diversi della portata del fluido di scarico, e dello stesso valore della portata del sangue.
- 10
65. Metodo secondo la rivendicazione 54 o 62, in cui detta caratteristica del sangue è determinata in corrispondenza di almeno due valori diversi della portata del sangue, e dello stesso valore della portata del fluido di scarico, ed in corrispondenza di almeno due valori diversi della portata del fluido di scarico, e dello stesso valore della portata del sangue.
- 15
66. Metodo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 53 a 65, in cui la portata del sangue è mantenuta costante durante detta variazione di portata del fluido di scarico.
67. Metodo secondo la rivendicazione 54 o 62, in cui la portata del fluido di scarico è mantenuta costante durante detta variazione di portata del sangue.
68. Metodo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 49 a 67, in cui detto modello matematico dell'accesso vascolare (6) comprende almeno un quarto parametro, relativo alla portata ( $q_b$ ,  $q_{ut}$ ) di del fluido che scorre nell'altro fra il circuito extracorporeo di sangue (5, 10) e la linea (15) cooperante con detto circuito extracorporeo.
- 20
69. Metodo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 49 a 68, in cui detto secondo parametro è relativo ad una proprietà fisica o chimica o fisico-chimica del sangue avente una correlazione con la portata del sangue stesso, detto modello matematico essendo un modello che descrive detta
- 25



correlazione.

70. Metodo secondo la rivendicazione 69, in cui detta proprietà del sangue è la pressione.
71. Metodo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 49 a 70, in cui detto primo parametro è relativo ad almeno una caratteristica fluidodinamica dell'accesso vascolare, detto modello  
5 matematico essendo un modello fluidodinamico dell'accesso vascolare.
72. Metodo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 48 a 71, in cui il circuito extracorporeo comprende una linea di prelievo sangue (5), collegata ad una zona di prelievo sangue dell'accesso vascolare (6) di un paziente, ed una linea di restituzione sangue (10), collegata ad una zona di restituzione sangue dell'accesso vascolare (6).
- 10 73. Metodo secondo la rivendicazione 72, in cui detto valore di detta caratteristica del sangue è determinato mediante misurazione in una zona del circuito extracorporeo disposta a valle della zona di prelievo sangue.
74. Metodo secondo la rivendicazione 72 o 73, in cui nel circuito extracorporeo opera una pompa (9) per la circolazione del sangue e in cui detta misurazione è effettuata a monte di detta pompa  
15 sangue (9).
75. Metodo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 72 a 74, in cui detto valore di detta caratteristica del sangue è determinato mediante misurazione nella zona di prelievo sangue dell'accesso vascolare (6).
76. Metodo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 72 a 75, in cui detto valore di detta  
20 caratteristica del sangue è determinato mediante misurazione in una zona del circuito extracorporeo a monte della zona di restituzione sangue.
77. Metodo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 72 a 76, in cui detto valore di detta caratteristica del sangue è determinato mediante misurazione nella zona di restituzione sangue dell'accesso vascolare.
- 25 78. Metodo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 48 a 77, in cui nel circuito extracorporeo



opera una unità di trattamento sangue (1), e in cui detto valore di detta caratteristica del sangue è determinato mediante misurazione effettuata a valle di detta unità di trattamento sangue (1).

79. Metodo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 48 a 78, in cui il modello matematico contenuto in memoria è un modello matematico della variazione di pressione nell'accesso vascolare in funzione della portata di sangue.

80. Metodo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 49 a 79, in cui detto primo parametro è scelto fra i parametri relativi ad una o più delle seguenti caratteristiche dell'accesso vascolare: la portata ( $q_a$ ) del sangue a monte di una zona di prelievo sangue dall'accesso vascolare (6), la portata ( $q_i$ ) del sangue fra la zona di prelievo sangue ed una zona di restituzione sangue all'accesso vascolare (6), la portata ( $q_v$ ) del sangue a valle della zona di restituzione sangue, la resistenza idraulica vascolare ( $R_d$ ) a monte della zona di prelievo sangue, la resistenza idraulica vascolare ( $R_i$ ) fra la zona di prelievo sangue e la zona di restituzione sangue, la resistenza idraulica vascolare ( $R_v$ ) a valle della zona di restituzione sangue.

81. Metodo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 48 a 80, in cui il modello matematico comprende una o più delle seguenti equazioni:

$$q_a = \frac{P_a - P_{af}}{R_d}$$
$$P_{af} - P_{vf} = R_f \cdot (q_a - q_b)$$
$$P_{vf} - P_v = R_v \cdot (q_a - q_{vf})$$

82. Metodo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 48 a 81, in cui detto valore di detta caratteristica del sangue è determinato mediante misurazione nel circuito extracorporeo, in almeno una prima zona di rilevamento, distante da una zona di prelievo sangue dall'accesso vascolare (6).

83. Metodo secondo la rivendicazione 82, in cui detta memoria contiene un secondo modello matematico della variazione di detta caratteristica del sangue fra la zona di prelievo sangue e la prima zona di rilevamento; detto secondo modello matematico essendo utilizzato per determinare



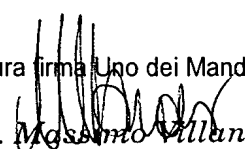
almeno un valore di detta caratteristica relativo alla zona di prelievo sangue.

- 5
84. Metodo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 48 a 83, in cui detto valore di detta caratteristica del sangue è determinato mediante misurazione nel circuito extracorporeo (5; 10), in almeno una seconda zona di rilevamento, distante da una zona di restituzione sangue all'accesso vascolare (6).
85. Metodo secondo la rivendicazione 84, in cui detta memoria contiene un terzo modello matematico della variazione di detta caratteristica del sangue fra la zona di restituzione sangue e la seconda zona di rilevamento; detto secondo modello matematico essendo utilizzato per determinare almeno un valore di detta caratteristica relativo alla zona di restituzione sangue.
- 10
86. Metodo secondo la rivendicazione 83 o 85, in cui almeno uno fra detto secondo modello matematico e detto terzo modello matematico comprende almeno un parametro relativo alla portata di sangue.
87. Metodo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 83, 85, 86, in cui almeno uno fra detto secondo modello matematico e detto terzo modello matematico comprende almeno un parametro relativo all'ematocrito del sangue.
- 15
88. Metodo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 48 a 87, che prevede di:
- determinare ad intervalli regolari i valori assunti da detta caratteristica del sangue in almeno una zona del percorso del sangue durante almeno una variazione di portata;
  - valutare la variazione di detti valori;
- 20
- utilizzare, nella determinazione di almeno un valore di detta caratteristica dell'accesso vascolare, i valori assunti da detta caratteristica del sangue quando detta variazione ha superato un valore di soglia.
89. Metodo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 48 a 88, che prevede di:
- determinare ad intervalli regolari i valori assunti da detta caratteristica del sangue in almeno due
- 25
- zone diverse del percorso del sangue durante almeno una variazione di portata;



- valutare la differenza fra la variazione di detta caratteristica del sangue rilevata in una prima zona del percorso sangue e la variazione di detta caratteristica rilevata in una seconda zona;
  - utilizzare, nella determinazione di almeno un valore di detta caratteristica dell'accesso vascolare, i valori assunti da detta caratteristica del sangue quando detta differenza ha superato un valore di soglia.
- 5
90. Metodo secondo la rivendicazione 88 o 89, in cui detta caratteristica del sangue è la pressione e detto valore di soglia è di circa 2 mmHg.
91. Metodo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 48 a 90, che prevede di:
- raggiungere una situazione stazionaria dopo aver mantenuto costante ciascuna portata per un
- 10
- determinato periodo di tempo;
  - memorizzare ed elaborare i valori assunti da detta caratteristica del sangue in detta situazione stazionaria.
92. Apparecchiatura secondo le rivendicazioni precedenti e secondo quanto sopra descritto con riferimento ai disegni allegati e per gli scopi sopra citati.
- 15
93. Macchina secondo le rivendicazioni precedenti e secondo quanto sopra descritto con riferimento ai disegni allegati e per gli scopi sopra citati.
94. Metodo secondo le rivendicazioni precedenti e secondo quanto sopra descritto con riferimento ai disegni allegati e per gli scopi sopra citati.

per procura firma Uno dei Mandatari

  
Ing. Massimo Villanova  
(Albo Prot. N. 832 B)

1/3

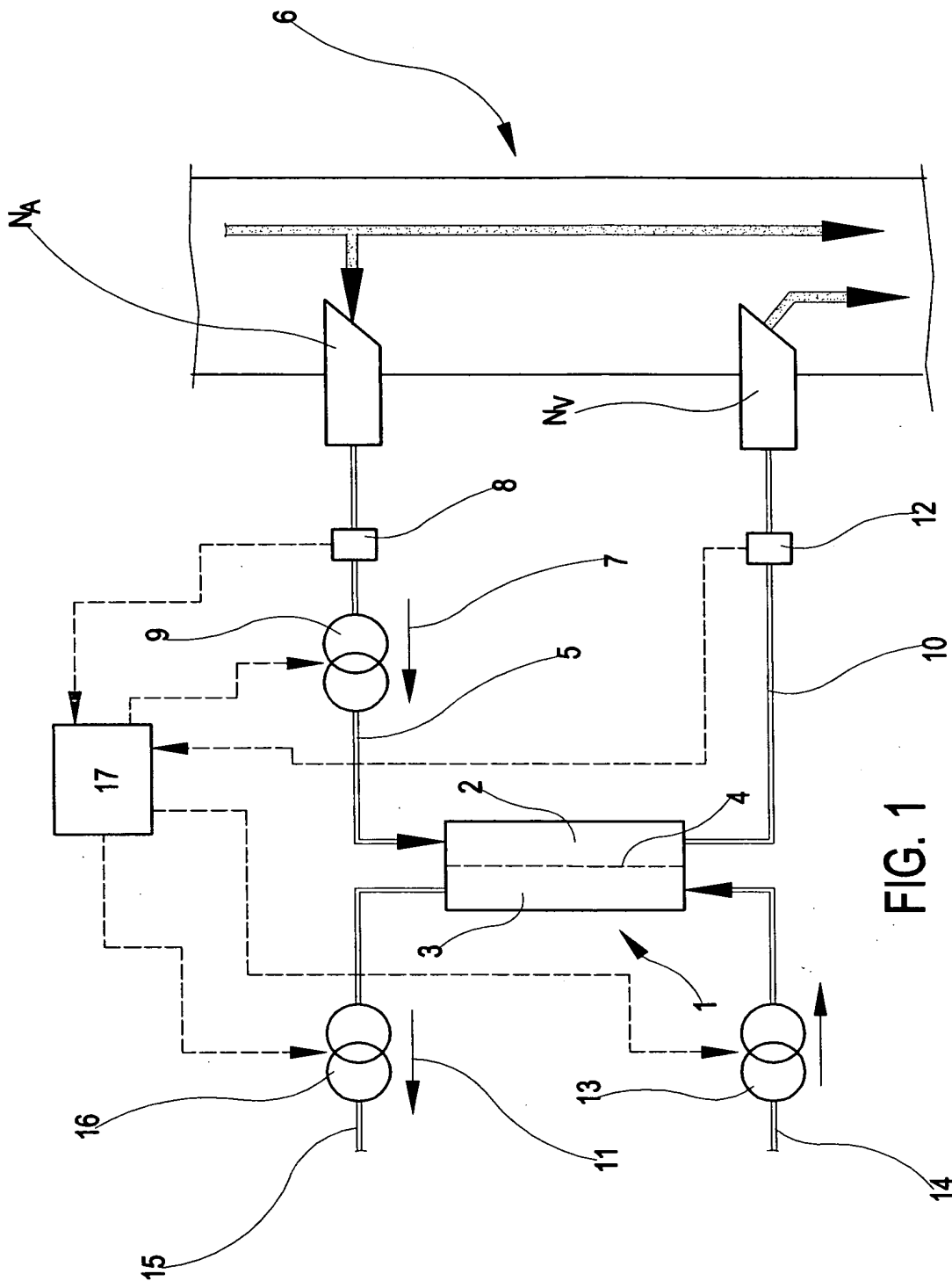


FIG. 1

Ing. Massimo Villanova  
(Albo Pro. Mod. 2014)



Ing. Massimo Villanova  
Mod. 2014  
1033 EURO

FIG. 3

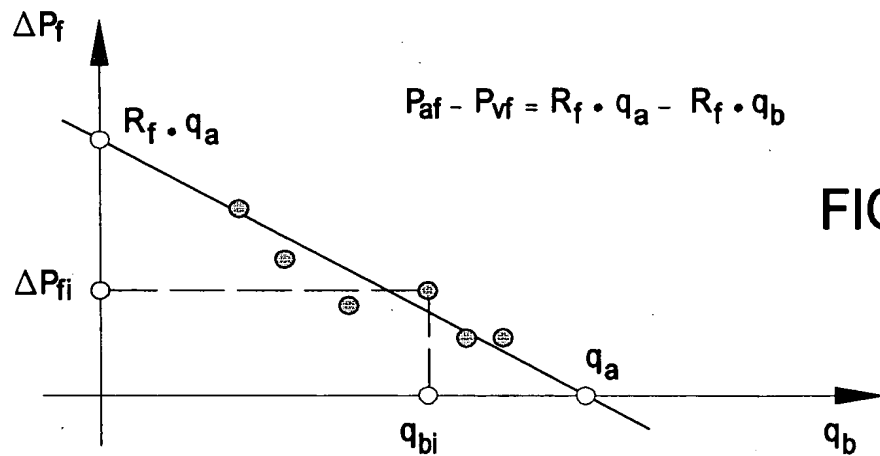
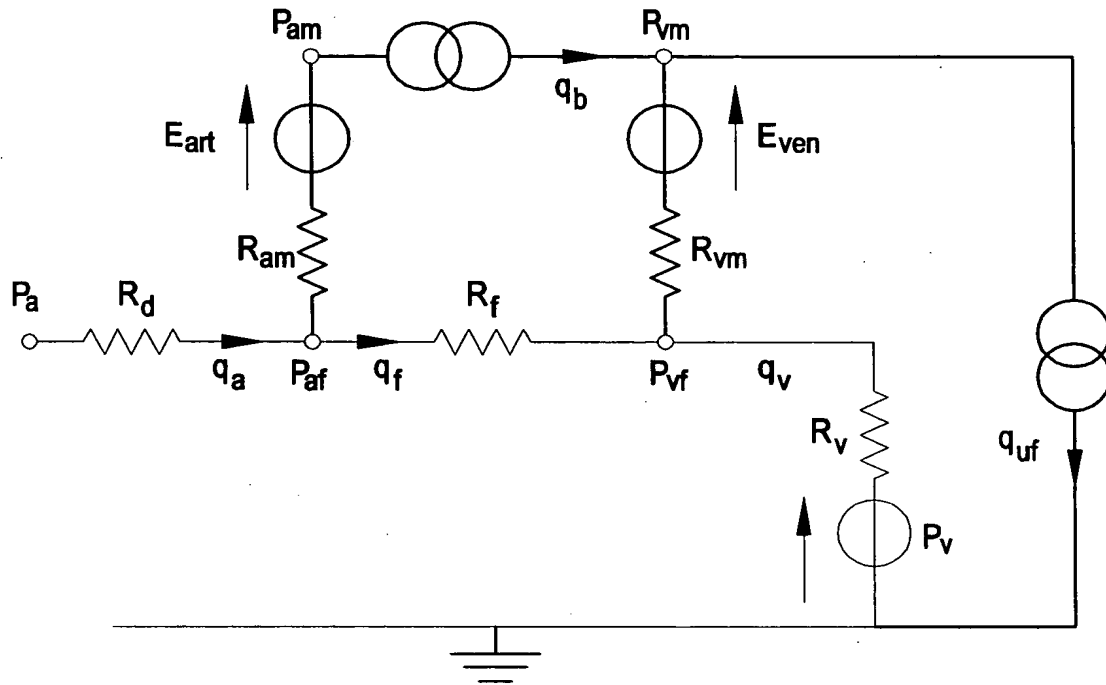


FIG. 4

Ing. Massimo Villanova  
(Albo Prof. N. 832 B)

ING. MASSIMO VILLANOVA  
ALBO PROF. N. 832 B  
Aut. Min. 10/10/2003



FIG. 2

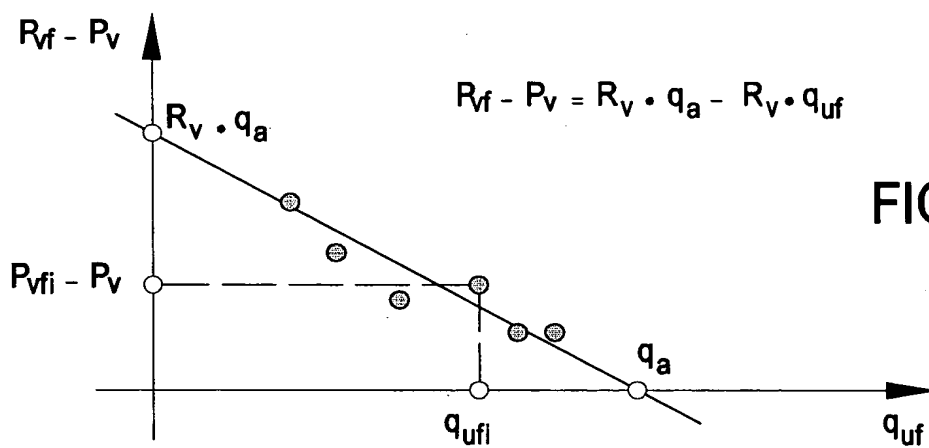
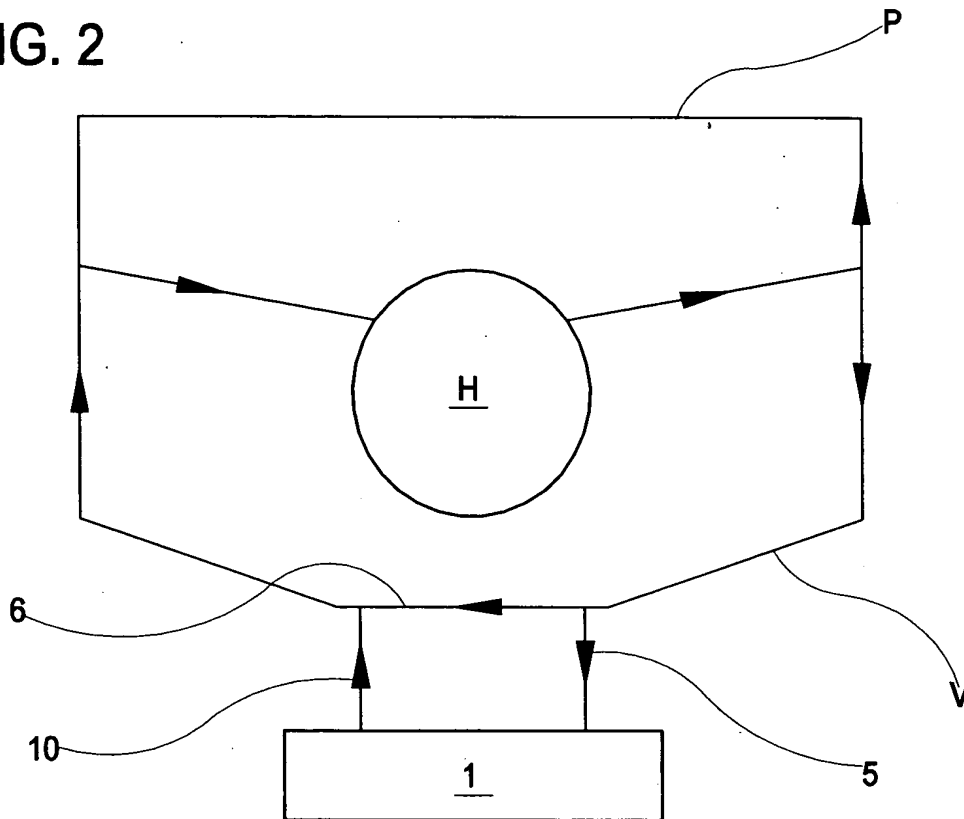


FIG. 5

Ing. Massimo Villanova  
(Albo Prof. N. 832 B)

*Luca Barile*

MODENA

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**